

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA



ESTRATEGIAS EN LA MANUFACTURA DE  
ANTICUERPOS BIOSIMILARES (FASE I):  
EVOLUCIÓN DEL MODELO DE NEGOCIO

Memoria presentada por:  
Bruno Calo Fernández  
Para optar al grado de Doctor  
por la Universidad de Santiago de Compostela  
Santiago de Compostela, Julio 2012



DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA  
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Dña. M<sup>a</sup> José Núñez García, Catedrática de Ingeniería Química de la Universidad de Santiago de Compostela,

INFORMA:

Que la memoria titulada “**Estrategias en la Manufactura de Anticuerpos Biosimilares (Fase I): Evolución del Modelo de Negocio**”, que para optar al grado de Doctor en Ingeniería Química, Programa de Doctorado en Ingeniería Química y Ambiental, presenta Bruno Calo Fernández, y que cumple con todos los requisitos necesarios para ser presentada como Tesis doctoral ha sido realizada bajo mi inmediata dirección en el Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, expiden y firman el presente informe en Santiago de Compostela, a 24 de Julio del 2011

M<sup>a</sup> José Núñez García

Bruno Calo Fernández

# AGRADECIMIENTOS

Durante estos años han sido muchas las personas e instituciones que de una forma u otra me han prestado su apoyo y confianza de forma desinteresada y sin las cuales la realización de esta Tesis nunca hubiese sido posible.

En primer lugar, quiero agradecer a la Escuela Superior de Ingeniería de Santiago de Compostela y más en particular a mi directora de tesis, María José Núñez García, por haberme no sólo tutelado de un modo extraordinario en el aspecto académico, sino también por ofrecerme siempre todo su apoyo e inspirarme para abordar esta Tesis.

Quisiera también mostrar un especial reconocimiento a la compañía Genetech España/Lonza Biologics, por permitirme realizar una estancia de investigación en sus instalaciones de O Porriño, estancia que ha sido clave para entrar a conocer de cerca el mundo de la industria biofarmacéutica y más en particular la industria de la biomanufactura. Asimismo, quisiera también mencionar a los extraordinarios profesionales que me han guiado e introducido en el mundo de la biomanufactura en esta compañía, encabezados por Mónica Valladares y María Vázquez, a las cuales estaré eternamente agradecidas, pues además de apoyarme continua y desinteresadamente durante el período de Tesis, han logrado transmitirme esa profunda pasión que ambas tienen por la industria biofarmacéutica.

Quisiera también mostrar mi gratitud tanto a la Consellería de Educación de la Xunta de Galicia como al Ministerio de Educación y Ciencia, por apoyarme financieramente en las etapas iniciales de mi Tesis mediante sus Bolsas de Tercer Ciclo y Bolsas FPU respectivamente.

No puedo por supuesto olvidarme de mis colegas de Departamento , así como de Jose, Christian y Nico, ese “núcleo de Ingeniería Química del Colegio Mayor Rodríguez Cadarso” que desde aquel Septiembre de 1998 han siempre estado a mi lado convirtiendo problemas en soluciones y agobios en sonrisas.

Para Leti, Sito, Carlos, Mike, Ackers, Jean Fernand, Graziela, Esther, Kay y el resto de mi “familia” inglesa, sólo decirles que este trabajo es, en una gran parte, el resultado de mi convivencia con ellos, de esa fuerza que me transmiten cada día, de su inquietud

profesional y ganas de superación personal y sobre todo de sus continuos mensajes de ánimo y de sus “vamos Bruno que ya te queda poco”.

Me gustaría también agradecerle a toda mi familia su continuo e incondicional apoyo durante todos estos años, tanto en las muchas alegrías que compartimos juntos como en aquellos momentos difíciles que afrontamos juntos y que nos han hecho más fuertes. Sin todos vosotros nunca habría podido completar este trabajo.

Por último, quisiera dedicar esta Tesis a esas dos personas tan especiales en mi vida, por su continuo esfuerzo en mi educación académica, por haber creído siempre en mí y por brindarme siempre todo el apoyo y la fuerza necesaria para llegar hasta aquí: Elena y Mamá, gracias por todo, esta Tesis es el mejor regalo que puedo ofrecerlos.

***Para Elena y Mamá***

**“It is not the strongest of the species that survives, nor the most intelligent that survives. It is the one that is the most adaptable to change.”**

**Charles *Darwin***

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>CAPITULO 1 .....</b>	<b>1</b>
1.1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.2	EL PROCESO DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .....	2
1.2.1	<i>Impacto de la introducción de nuevas regulaciones e intensificación de las presiones gubernamentales en los Años 80-90.....</i>	<i>2</i>
1.2.2	<i>La Restructuración Organizativa de la Industria Farmacéutica como Medida Para Adaptarse al Cambio. ....</i>	<i>7</i>
1.2.3	<i>El Impacto de la Revolución Tecnológica de los años 90 en la Generación de Innovación en la Industria Farmacéutica. ....</i>	<i>7</i>
1.3	EVOLUCIÓN EN EL MODELO DE NEGOCIO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	10
1.4	EL FUTURO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: EL TRÁNSITO EN LA GENERACIÓN DE INNOVACIÓN A DISTINTOS PUNTOS DE LA CADENA DE VALOR .....	15
<b>2</b>	<b>CAPITULO 2 .....</b>	<b>17</b>
2.1	EL MERCADO BIOFARMACÉUTICO DESDE UNA PERSPECTIVA ECONÓMICA GLOBAL .....	17
2.2	EL FUTURO DE LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA: RETOS Y OPORTUNIDADES .....	19
2.2.1	<i>Retos de la Industria Farmacéutica.....</i>	<i>20</i>
	<i>La Pérdida de Propiedad Intelectual: La Amenaza Genérica y el Patent Cliff .....</i>	<i>20</i>
2.2.2	<i>Oportunidades de la Industria Farmacéutica.....</i>	<i>24</i>
2.3	EL ORIGEN DE LA MEDICINA PERSONALIZADA .....	26
<b>3</b>	<b>CAPITULO 3 .....</b>	<b>27</b>
3.1	INTRODUCCIÓN A LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS .....	27
3.2	EL AUGE DE LAS TERAPIAS BIOTECNOLÓGICAS: RETOS Y OPORTUNIDADES .....	28
3.2.1	<i>Introducción.....</i>	<i>28</i>
3.2.2	<i>Presión en los Precios de Productos Biológicos: El Origen del Mercado Biosimilar .....</i>	<i>31</i>
3.2.3	<i>Características de los Compuestos Biosimilares .....</i>	<i>31</i>
3.2.4	<i>Evaluación de Similitud entre Productos Innovadores y Productos Biosimilares: Riesgo de Inmunogénesis .....</i>	<i>33</i>
3.2.5	<i>Regulación para la Aprobación de Productos Biosimilares en los Tres Principales Mercados de la Industria Farmacéutica .....</i>	<i>35</i>
3.3	EL ESCENARIO ACTUAL DE LA INDUSTRIA DE BIOGENÉRICOS.....	37
3.4	EVOLUCIÓN DEL MODELO DE NEGOCIO DE LA INDUSTRIA BIOSIMILAR.....	39

3.5	OPORTUNIDADES PARA GENERAR VALOR A PARTIR DEL MODELO DE NEGOCIO BIOSIMILAR	42
-----	--	----

4	CAPITULO 4	45
4.1	INTRODUCCIÓN	45
4.2	METODOLOGÍA	47
4.3	EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN PROCESOS DE BIOMANUFACTURA: COMPARACIÓN CON OTRAS FUENTES BIBLIOGRÁFICAS	48
4.4	CONSIDERACIONES Y ESTIMACIONES INICIALES	49
4.4.1	Ciclos de Lavado CIP/SIP	50
4.4.2	Costes de Infraestructura y Mantenimiento de la Planta	51
4.5	DISEÑO DEL DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO	52
4.6	DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE BIOMANUFACTURA	52
4.7	PROCESOS DE CULTIVO CELULAR	52
4.7.1	Preparación de Medio de Cultivo (M-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	53
4.7.2	Descongelación y Cultivos de Siembra en Serie (SF-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	54
4.7.3	Cultivos de Inoculación en Serie (R-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	57
4.7.4	Etapas de Producción (R-103) y Centrifugación (CF-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	58
4.8	PROCESOS DE PURIFICACIÓN	61
4.8.1	Preparación de Tampón (M-102) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	62
4.8.2	Cromatografía de Afinidad (C-101) e Inactivación Viral (VI-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	64
4.8.3	Cromatografía de Intercambio Aniónico (C-102) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	66
4.8.4	Cromatografía de Intercambio Catiónico (C-103) y Filtración Viral (VF-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)	68
4.9	IMPLANTACIÓN DE LA PLANTA: COSTES DE OBRA CIVIL Y MANTENIMIENTO	70
4.10	EQUIPOS DE SERVICIO	73
4.11	CONTROL DE CALIDAD DE PROCESO	74
4.12	PLANIFICACIÓN DE LAS NECESIDADES DE MANO DE OBRA	75
4.13	ANÁLISIS ECONÓMICO	78
4.13.1	Inversión Inicial y Costes Fijos	78
4.13.2	Costes de Validación de Equipos	79
4.13.3	Ingresos	80
4.14	COSTES DE PRODUCCIÓN	82



4.14.1	Costes de Mano de Obra .....	82
4.14.2	Costes de Operación .....	83
4.14.3	Amortización .....	84
<b>4.15</b>	<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>86</b>
4.15.1	Comparación Cuantitativa de Costes entre Ambas Tecnologías .....	86
4.15.2	Análisis de Sensibilidad: Impacto de la Demanda Anual de Producción y la Eficiencia Operativa en el Índice de Rentabilidad y el VAN. ....	87
<b>5</b>	<b>CAPITULO 5 .....</b>	<b>92</b>
5.1	INTRODUCCIÓN.....	92
5.2	METODOLOGÍA .....	93
5.3	APLICACIÓN PRÁCTICA DE TÉCNICAS DE DEBOTTLENECKING.....	94
5.4	DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES .....	99
<b>6</b>	<b>CAPITULO 6 .....</b>	<b>101</b>
6.1	INTRODUCCIÓN.....	101
6.2	REQUISITOS E IMPLICACIONES DE LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA PARA INVERTIR EN UN DETERMINADO PAÍS. ....	102
6.2.1	Acceso a Manufactura de Bajo Coste .....	102
6.2.2	Acceso a Mano de Obra Cualificada .....	103
6.2.3	Programas de Exenciones Fiscales e Incentivos Económicos para Fomentar la Inversión. ....	105
6.3	ESTRATEGIAS A EMPLEAR POR UN GOBIERNO PARA LA CAPTURA DE VALOR EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA.....	107
6.3.1	Colocation de las Operaciones de Manufactura con las de I+D en la Industria Biofarmacéutica.....	107
6.3.2	Backward Linkages en la Industria Biofarmacéutica .....	109
6.3.3	Introducción de Programas Sectoriales para Estimular las Inversiones en el Sector Biofarmacéutico.....	111
6.4	METODOLOGÍA .....	115
6.5	INCENTIVOS FISCALES PARA EL DESARROLLO DE LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA.....	117
6.5.1	Reino Unido .....	117
6.5.2	China.....	118
6.5.3	Singapur.....	118
6.6	COMPARATIVA DE COSTES ENTRE LOS TRES ESCENARIOS.....	119
6.6.1	Costes de Equipos y Consumibles.....	119
6.6.2	Costes de Infraestructura .....	120
6.6.3	Costes de Mantenimiento y Electricidad .....	120
6.6.4	Costes de Mano de Obra .....	121

6.7	DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES .....	122
6.8	REFLEXIONES.....	128
7	CAPITULO 7 .....	129
7.1	CONCLUSIONES GENERALES .....	129

# LISTA DE TABLAS

TABLA 1: CRECIMIENTO DE LA VENTA DE PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS, PROYECTADO POR REGIÓN GEOGRÁFICA .....	19
TABLA 2: DOSIS ESTÁNDAR POR PACIENTE .....	48
TABLA 3: CLASIFICACIÓN DE SALAS LIMPIAS SEGÚN LAS GUÍAS EUROPEAS GMP PARA LA PRODUCCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN .....	71
TABLA 4: ESTIMACIÓN GENERAL DE COSTES DE CONSTRUCCIÓN Y MANTENIMIENTO PROPORCIONADOS POR MORGAN PROFESSIONAL SERVICES.....	72
TABLA 5: SALARIO ANUAL Y COSTES INDIRECTOS PARA UNA PLANTA DE BIOMANUFACTURA BASADA EN EL REINO UNIDO (AJUSTADOS POR LA INFLACIÓN) .....	83
TABLA 6: IMPUESTO DE SOCIEDADES PARA LAS BIOFARMACÉUTICAS EN VARIOS PAÍSES .....	106

# LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: AUMENTO DEL COSTE ASOCIADO AL DESARROLLO DE UNA NUEVA MEDICINA DURANTE LOS ÚLTIMOS 35 AÑOS .....	4
FIGURA 2: TIEMPO EMPLEADO EN EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO DURANTE LAS ÚLTIMAS 5 DÉCADAS.....	5
FIGURA 3: GASTO TOTAL EN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (DÓLARES AÑO), 2000 Y NUEVAS MOLÉCULAS QUÍMICAS (NMQS) APROBADAS PARA LA COMERCIALIZACIÓN EN EE.UU, 1963-2000 .....	6
FIGURA 4: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA RELACIÓN ENTRE BIOQUÍMICA, GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.....	8
FIGURA 5: RELACIÓN ENTRE LAS NUEVAS ENTRADAS DE COMPUESTOS AL MERCADO FARMACÉUTICO Y EL GASTO MEDIO ANUAL EN I+D POR COMPAÑÍA, 1997-2002 .....	10
FIGURA 6: RELACIÓN ENTRE LA CAPITALIZACIÓN DE MERCADO DE LOS 5 MAYORES FARMACÉUTICAS DE EE.UU. Y LA CAPITALIZACIÓN DEL NEGOCIO TOTAL BIOTECNOLÓGICO, 2000-2007 .....	11
FIGURA 7: ESQUEMA DE DOS MODELOS DIFERENTES DE ESTRUCTURACIÓN DE NEGOCIO: FIPCO Y VIPCO .....	12
FIGURA 8: DIFERENTE ENFOQUE DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS INTERNAMENTE POR UNA COMPAÑÍA VIPCO FRENTE A UNA FIPCO.....	12
FIGURA 9: NÚMERO DE ALIANZAS ESTABLECIDAS POR LA “BIG PHARMA”,2006 .....	13
FIGURA 10: AUMENTO DE LOS ACUERDOS DE COLABORACIÓN ESTABLECIDOS ENTRE LA “BIG PHARMA”Y NUEVOS START-UPS BIOTECNOLÓGICOS, 1993-2005.....	13
FIGURA 11: GRADO DE SUBCONTRATACIÓN PARA DIFERENTES LÍDERES DE CADA INDUSTRIA .....	14
FIGURA 12: EVOLUCIÓN DEL VOLUMEN DE VENTAS EN EL MERCADO BIOFARMACÉUTICO, 1981-2009 .	17
FIGURA 13: DISTRIBUCIÓN DEL VOLUMEN DE VENTAS DE PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS POR REGIONES GEOGRÁFICAS.....	18
FIGURA 14: PÉRDIDAS ANUALES DEBIDO AL <i>PATENT CLIFF</i> (MILES DE MILLONES DE \$), 2009.....	21
FIGURA 15: POTENCIAL DE LA <i>PIPELINE</i> DE LAS 10 MAYORES MULTINACIONALES FARMACÉUTICAS Y EXPOSICIÓN AL <i>PATENT CLIFF</i> , 2009-2014 .....	21
FIGURA 16: RECORTE DE PRECIOS EN EL MERCADO JAPONÉS.....	22

FIGURA 17: REDUCCIÓN DEL TIEMPO DE EXCLUSIVIDAD DE UN PRODUCTO INNOVADOR ANTES DE LA LLEGADA DEL PRODUCTO “ME-TOO” .....	23
FIGURA 18: COMPARATIVA ENTRE EL GASTO EN PRESCRIPCIONES MÉDICAS Y LA DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA DE POBLACIÓN EN EE.UU. ....	24
FIGURA 19: PORCENTAJE PROYECTADO DE POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS EN LOS TRES MAYORES MERCADOS FARMACÉUTICOS: EUROPA, EE.UU. Y JAPÓN .....	25
FIGURA 20: CRECIMIENTO DEL PIB POR PAÍS COMO CONSECUENCIA DE LA RECESIÓN MUNDIAL (2009) .....	26
FIGURA 21: VENTAS GLOBALES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (EXCLUYENDO VACUNAS Y PRODUCTOS DERIVADOS DE LA SANGRE), 2008 .....	28
FIGURA 22: VENTAS GLOBALES Y CRECIMIENTO INTERANUAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VS. VENTAS GLOBALES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS .....	29
FIGURA 23: EFECTO DEL PATENT CLIFF EN LOS 10 PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS MÁS VENDIDOS. COMPARACIÓN ENTRE VENTAS GLOBALES, A) AÑO 2009 VS. B) AÑO 2014 .....	30
FIGURA 24: ESQUEMA DE LAS ETAPAS PRINCIPALES DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE COMPUESTOS BIOTECNOLÓGICOS .....	32
FIGURA 25: DIFERENCIACIÓN ENTRE LA CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA DE COMPUESTOS GENÉRICOS Y COMPUESTOS BIOSIMILARES DEBIDO A LA COMPLEJIDAD ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS DE NATURALEZA BIOLÓGICA .....	34
FIGURA 26: PREVISIÓN DE LA EVOLUCIÓN DEL MODELO DE NEGOCIO BIOSIMILAR .....	39
FIGURA 27: PREVISIÓN DE DEMANDA PARA EL MERCADO BIOSIMILAR POR TIPO DE PRODUCTO Y CUOTA DE MERCADO EN TÉRMINOS DE VALOR PARA PRODUCTOS BIOSIMILARES DENTRO DE CADA CLASE DE PRODUCTO BIOTECNOLÓGICO, 2015.....	43
FIGURA 28: COMPARACIÓN ENTRE BIORREACTORES DE TECNOLOGÍA CONVENCIONAL FRENTE A BIORREACTORES DE TECNOLOGÍA DESECHABLE TIPO WAVE® .....	46
FIGURA 29: PTOs ETAPA PREPARACIÓN DE MEDIO DE CULTIVO .....	53
FIGURA 30: COSTE DE EQUIPOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEDIO.....	54
FIGURA 31: COSTE DE CONSUMIBLES POR LOTE DE PRODUCCIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE MEDIO ..	54
FIGURA 32: COMPARACIÓN DE PTOs PARA LA ETAPA DE CULTIVOS DE SIEMBRA EN SERIE .....	56
FIGURA 33: COSTES DE EQUIPOS PARA LA ETAPA DE CULTIVOS DE SIEMBRA EN SERIE.....	56

FIGURA 34: COSTE DE CONSUMIBLES POR LOTE DE PRODUCCIÓN PARA LA ETAPA DE CULTIVOS EN SERIE .....	56
FIGURA 35: COMPARACIÓN DE PTOs PARA LA ETAPA DE INOCULACIÓN.....	57
FIGURA 36: COSTE DE EQUIPOS PARA LA ETAPA DE CULTIVOS DE INOCULACIÓN.....	58
FIGURA 37: COSTES DE CONSUMIBLES POR LOTE DE PRODUCCIÓN PARA LA ETAPA DE CULTIVOS DE INOCULACIÓN.....	58
FIGURA 38: COMPARACIÓN DE PTOs PARA LA ETAPA DE CULTIVOS DE PRODUCCIÓN .....	60
FIGURA 39: COMPARACIÓN DE PTOs PARA LA ETAPA DE CENTRIFUGACIÓN .....	60
FIGURA 40: COSTE DE EQUIPOS PARA LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN Y CENTRIFUGACIÓN .....	61
FIGURA 41: COSTE DE CONSUMIBLES POR LOTE DE PRODUCCIÓN PARA LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN Y CENTRIFUGACIÓN.....	61
FIGURA 42: PTO PARA LA PREPARACIÓN DE TAMPÓN .....	63
FIGURA 43: COSTE DE EQUIPOS PARA LA PREPARACIÓN DE TAMPÓN .....	63
FIGURA 44: COSTE DE CONSUMIBLES POR LOTE DE PRODUCCIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE TAMPÓN	63
FIGURA 45: COMPARACIÓN DE PTOs PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE AFINIDAD .....	65
FIGURA 46: COSTE DE EQUIPOS PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE AFINIDAD.....	65
FIGURA 47: COSTE DE CONSUMIBLES POR LOTE DE PRODUCCIÓN PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE AFINIDAD .....	65
FIGURA 48: COMPARACIÓN DE PTOs PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE INTERCAMBIO ANIÓNICO .....	67
FIGURA 49: COSTE DE EQUIPOS PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE INTERCAMBIO ANIÓNICO.....	67
FIGURA 50: COSTE DE CONSUMIBLES PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE INTERCAMBIO ANIÓNICO .....	67
FIGURA 51: COMPARACIÓN DE PTOs PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE INTERCAMBIO CATIÓNICO Y FILTRACIÓN VIRAL .....	69
FIGURA 52: COSTE DE EQUIPOS PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE INTERCAMBIO CATIÓNICO Y FILTRACIÓN VIRAL.....	69
FIGURA 53: COSTE DE CONSUMIBLES POR LOTE DE PRODUCCIÓN PARA LA ETAPA DE CROMATOGRFÍA DE INTERCAMBIO CATIÓNICO Y FILTRACIÓN VIRAL.....	69

FIGURA 54: ESTIMACIÓN DE LAS NECESIDADES DE SUPERFICIE DE IMPLANTACIÓN EN FUNCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EMPLEAR .....	73
FIGURA 55: ESTIMACIÓN DE LOS COSTES DE CONSTRUCCIÓN EN FUNCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EMPLEAR.....	73
FIGURA 56: COMPARACIÓN DE COSTES DE EQUIPOS DE SERVICIO ENTRE AMBAS TECNOLOGÍAS.....	74
FIGURA 57: COMPARACIÓN DE COSTES DE EQUIPOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD.....	75
FIGURA 58: INTEGRACIÓN DE LOS TIEMPOS DE OPERACIÓN, TECNOLOGÍA CONVENCIONAL .....	75
FIGURA 59: INTEGRACIÓN DE LOS TIEMPOS DE OPERACIÓN, TECNOLOGÍA DESECHABLE .....	76
FIGURA 60: PERFIL DE MANO DE OBRA PARA LA PRODUCCIÓN DE 3 LOTES CONSECUTIVOS EMPLEANDO TECNOLOGÍA CONVENCIONAL .....	77
FIGURA 61: PERFIL DE NECESIDAD DE MANO DE OBRA PARA LA PRODUCCIÓN DE 3 LOTES CONSECUTIVOS EMPLEANDO TECNOLOGÍA DESECHABLE .....	77
FIGURA 62: COMPARATIVA DE COSTE DE EQUIPOS ENTRE AMBAS TECNOLOGÍAS.....	79
FIGURA 63: INVERSIÓN INICIAL NECESARIA EN FUNCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EMPLEAR.....	79
FIGURA 64: ESTIMACIÓN DEL TIEMPO MEDIO NECESARIO POR LOTE DE PRODUCTO PARA CADA UNA DE LAS DOS TECNOLOGÍAS .....	82
FIGURA 65: ESTIMACIÓN DE COSTES ANUALES DIRECTOS E INDIRECTOS DE MANO DE OBRA .....	83
FIGURA 66: COMPARACIÓN DE COSTES DE OPERACIÓN ENTRE AMBAS TECNOLOGÍAS.....	84
FIGURA 67: COSTE ANUAL ASOCIADO A LA AMORTIZACIÓN PARA CADA UNA DE LAS PLANTAS .....	84
FIGURA 68: COMPARACIÓN DE LOS COSTES TOTALES DE OPERACIÓN PARA LA VIDA DE LA PLANTA ENTRE AMBAS TECNOLOGÍAS.....	85
FIGURA 69: COMPARACIÓN DE LOS AHORROS OBTENIDOS CON TECNOLOGÍA DESECHABLE VS TECNOLOGÍA CONVENCIONAL PARA LA VIDA MEDIA DE LA PLANTA .....	87
FIGURA 70: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL ÍNDICE DE RENTABILIDAD FRENTE LA DEMANDA Y A LA EFICIENCIA OPERATIVA PARA AMBAS TECNOLOGÍAS (COSTE DE CAPITAL: 10%) .....	90
FIGURA 71: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL VALOR ACTUAL NETO FRENTE A LA DEMANDA Y A LA EFICIENCIA OPERATIVA PARA AMBAS TECNOLOGÍAS (COSTE DE CAPITAL: 10%) .....	90
FIGURA 72: DETECCIÓN DEL CUELLO DE BOTELLA EN LA ETAPA DE PRODUCCIÓN A PARTIR DEL DIAGRAMA DE INTEGRACIÓN DE TIEMPOS DE OPERACIÓN, TECNOLOGÍA DESECHABLE .....	94
FIGURA 73: DIAGRAMA DE INTEGRACIÓN DE TIEMPOS DE OPERACIÓN DESPUÉS DE <i>DEBOTTLENECKING</i> , TECNOLOGÍA DESECHABLE (USAR ROJO Y VERDE CLARO) .....	95

FIGURA 74: PERFIL DE MANO DE OBRA PARA LA PRODUCCIÓN DE 3 LOTES CONSECUTIVOS EMPLEANDO TECNOLOGÍA DESECHABLE CON <i>DEBOTTLENECKING</i> .....	96
FIGURA 75: INCREMENTO DE LOS COSTES DE PLANTA ASOCIADOS A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA NUEVA CONFIGURACIÓN OPERATIVA CON DEBOTTLENECKING .....	97
FIGURA 76: INCREMENTO DE LOS INGRESOS ANUALES ASOCIADOS A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA NUEVA CONFIGURACIÓN OPERATIVA CON DEBOTTLENECKING .....	97
FIGURA 77: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL ÍNDICE DE RENTABILIDAD FRENTE LA DEMANDA Y A LA EFICIENCIA OPERATIVA COMPARANDO EL ESCENARIO INICIAL PROPUESTO PARA LA PLANTA DESECHABLE CON DEBOTTLENECKING .....	98
FIGURA 78: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL VAN FRENTE LA DEMANDA Y A LA EFICIENCIA OPERATIVA COMPARANDO EL ESCENARIO INICIAL PROPUESTO PARA LA PLANTA DESECHABLE CON DEBOTTLENECKING .....	99
FIGURA 79: CADENA DE VALOR DE LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA .....	110
FIGURA 80: RELACIÓN GEOGRÁFICA ENTRE LAS ACTIVIDADES DE I+D Y DE BIOMANUFACTURA CLÍNICA Y COMERCIAL .....	115
FIGURA 81: COMPARATIVA DE LOS COSTES DE INFRAESTRUCTURA ENTRE LOS 3 ESCENARIOS.....	120
FIGURA 82: COMPARATIVA DE LOS COSTES DE CONSUMO ELÉCTRICO ANUAL DE EQUIPOS Y MANTENIMIENTO DE PLANTA ENTRE LOS 3 ESCENARIOS.....	121
FIGURA 83: COMPARATIVA DE LOS COSTES DIRECTOS E INDIRECTOS DE MANO DE OBRA ENTRE LOS 3 ESCENARIOS .....	121
FIGURA 84: DIAGRAMA MODELO BENCHMARKING INTERNO COMPARANDO EFICIENCIA OPERATIVA POR LOCALIZACIÓN VS GASTO SUBVENCIONADO EN ENTRENAMIENTO .....	124
FIGURA 85: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL ÍNDICE DE RENTABILIDAD FRENTE LA DEMANDA Y A LA EFICIENCIA OPERATIVA PARA LOS 3 DIFERENTES ESCENARIOS DE IMPLANTACIÓN.....	125
FIGURA 86: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL VALOR ACTUAL NETO FRENTE LA DEMANDA Y A LA EFICIENCIA OPERATIVA PARA LOS 3 DIFERENTES ESCENARIOS DE IMPLANTACIÓN.....	126
FIGURA 87: COMPARATIVA ENTRE VAN, ÍNDICE DE RENTABILIDAD E INVERSIÓN INICIAL PARA LOS VALORES NORMALES DE EFICIENCIA OPERATIVA POR LOCALIZACIÓN ASUMIENDO MÁXIMA DEMANDA PARA TODOS LOS ESCENARIOS .....	127



# NOMENCLATURA

**CMO** (Contract Manufacturing Organisation): Organización de Manufactura Contractual.

**FDI** (Foreign Direct Investment): Inversión Extranjera Directa

**FIPCO** (Fully Integrated Pharmaceutical Company): Compañía Farmacéutica Totalmente Integrada.

**GMP (Good Manufacturing Practice)**: Legislación obligatoria a cumplimentar por todas aquellas plantas destinadas a la producción de medicamentos que van a ser empleados con carácter clínico en seres humanos. Dicha legislación está centrada en la definición, validación, control y documentación de todas las etapas del proceso de manufactura empleadas en la producción de un medicamento.

**NMQs**: Nueva Moléculas Químicas lanzadas al mercado.

**Países BRIC**: Terminología empleada para describir a cuatro países emergentes con fuerte crecimiento económico y una elevada población (Brasil, Rusia, India y China).

**PTO (Planificación de Tiempos de Operación)**: Metodología desarrollada en este Tesis con el objetivo final de poder evaluar económicamente qué tecnología y estrategia operativa maximizan el retorno de inversión en una planta de producción de anticuerpos biosimilares.

**VIPCO** (Virtually Integrated Pharmaceutical Company): Compañía Farmacéutica Virtualmente Integrada.

**WFI** (Water for Injection): Agua con los estándares de calidad requeridos por la legislación para ser empleada como base para aquellas medicinas que son suministradas vía intravenosa en los seres humanos. En general es necesario un tratamiento o bien de destilación o de ósmosis inversa junto con un proceso de esterilizado mediante filtración para alcanzar los parámetros de calidad físico-químicos y toxicológicos estipulados por la legislación.

# TÉRMINOS TÉCNICOS

**Backward Linkage:** Vínculos establecidos entre las diferentes partes de la cadena de valor, prestando particular atención al efecto que tiene un incremento de valor en las actividades *downstream* de la cadena en sus actividades *upstream*.

**Blockbuster:** Se denominan productos blockbusters a aquellos productos cuyas ventas anuales a nivel mundial superan los 1.000 millones de dólares.

**Big Pharma:** Este término engloba aquellas compañías multinacionales que compiten en el sector biofarmacéutico, cuya facturación anual sobrepasa los 3,000 millones de dólares y/o que presentan un gasto anual en operaciones de investigación y desarrollo clínico de medicamentos superior a los 500 millones de dólares. Entre estas compañías se encuentran Pfizer, Novartis, Merck&Co, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Roche, AstraZeneca, Johnson&Johnson, Bristol-Myers Squibb y Eli Lilly.

**Colocation:** Tendencia de una determinada industria a emplazar las diferentes partes de su cadena de valor en lugares geográficamente cercanos, con el objeto de obtener sinergias promovidas fundamentalmente por el intercambio de conocimiento científico y mejorar la interacción y cooperación entre las diferentes funciones de su cadena de valor.

**Debottlenecking:** Este término se refiere al análisis e implementación de nuevas estrategias de operación en una planta de manufactura que permitan la eliminación de los cuellos de botella que actualmente limitan la capacidad máxima anual de producción de una determinada planta.

**Downstream:** Se refiere a las actividades finales de la cadena de valor de una determinada industria. En el caso de la cadena de valor de la industria biofarmacéutica, las actividades *downstream* son básicamente el marketing, comercialización y venta de los productos farmacéuticos.

**Ensayos Clínicos de Fase I:** Se refiere a la primera etapa de ensayos clínicos en humanos llevados a cabo durante el desarrollo de un medicamento. Estos tests se realizan generalmente a una población de unos 15-30 individuos sanos, y en ellos se

trata de comprobar la toxicología y riesgos para la salud a consecuencia de la administración del nuevo medicamento.

**Patent Cliff:** Expresión empleada comúnmente en la industria biofarmacéutica para denotar la probable disminución abrupta en la facturación anual de una compañía como consecuencia de la finalización del período de protección de propiedad intelectual de uno o más de sus principales productos, dado que esos mismo productos pueden ahora ser comercializados a precios mucho más rebajados por los competidores productores de compuestos genéricos.

**Pipeline:** Es el conjunto de potenciales productos que una compañía farmacéutica tiene en investigación y desarrollo. El valor esperado de esos productos en el mercado ajustado ajustado en función del riesgo ligado al proceso de desarrollo clínico es un parámetro fundamental para evaluar financieramente el valor de capitalización de una compañía farmacéutica, y más concretamente, de la big pharma.

**Upstream:** Se refiere a las actividades iniciales de la cadena de valor de una determinada industria. En el caso de la cadena de valor de la industria biofarmacéutica, las actividades *upstream* son fundamentalmente las operaciones de investigación y descubrimiento de nuevas moléculas y su desarrollo clínico.

# RESUMEN

La historia presenta a la industria farmacéutica como un sector caracterizado por fuertes inversiones en investigación y desarrollo, continua innovación tecnológica y elevados márgenes de beneficio. Sin embargo, el escenario actual de la industria dista mucho de esta visión. El modelo de negocio de la industria farmacéutica ha evolucionado mucho durante las últimas décadas, volviéndose más complejo e impredecible, caracterizado por la rápida evolución no sólo de las tecnologías relacionadas con la industria, sino también por los cambios en las tendencias sociales y la presencia de unos organismos regulatorios cada vez más estrictos. El antiguo modelo de negocio basado en medicamentos blockbusters ya no resulta efectivo en estos tiempos. Adicionalmente, la reciente crisis financiera mundial ha puesto una presión enorme en la gran mayoría de los gobiernos para reducir su deuda pública, que han reaccionado recortando las partidas presupuestarias de los sistemas públicos de salud e impactando así directamente en la principal fuente de ingresos de la industria farmacéutica mundial. Con este escenario, las grandes multinacionales farmacéuticas que aspiren a sobrevivir tendrán que afrontar el difícil reto de adaptar su organización y su cultura de trabajo a nuevos modelos de negocio más dinámicos, evolucionando así de modelos completamente integrados (FIPCO) a modelos virtualmente integrados (VIPCO).

Sin embargo, como toda época de cambio, esta presenta también oportunidades significativas, y el desarrollo del mercado biosimilar (versiones copia de los productos biológicos innovadores) es una de ellas. Varios autores en estos últimos años han intentado analizar los beneficios y retos asociados al origen de los productos biosimilares. Ahora que tanto la FDA como la EMEA han establecido unas guías para el desarrollo y comercialización de estos productos, muchos inversores del sector farmacéutico, y de manera especial aquellas compañías enfocadas en la producción y comercialización de medicamentos genéricos, comienzan a posicionarse en el mercado biosimilar con el objetivo de diversificar su *portfolio* (cartera) de productos.

El desarrollo de esta Tesis tiene como principal objetivo analizar el impacto que la introducción de nuevas tecnologías de biomanufactura (tecnologías desechables) va a tener en los procesos de producción de compuestos biosimilares, tanto en términos de la reducción del tiempo de proceso como en la disminución de los costes de producción.

Para ello, se ha desarrollado una herramienta que, a partir de una metodología basada en la planificación de tiempos de operación (metodología PTO), podrá ser utilizada para evaluar, en función tanto de la tecnología a emplear como de la estrategia operativa de proceso, la rentabilidad de aquellas compañías o entidades de capital riesgo que estén decididas a invertir en plantas de producción de anticuerpos biosimilares para ensayos clínicos de Fase I.

Este nuevo escenario de la industria biofarmacéutica y el auge del mercado biosimilar no sólo va a presentar oportunidades para compañías privadas dispuestas a invertir en el sector, sino también para aquellos gobiernos dispuestos a reforzar su tejido empresarial mediante la atracción de compañías biomanufactureras y la generación de valor en el país a partir de la interacción de estas compañías con empresas locales del mismo sector o de industrias relacionadas como la biomedicina o la biotecnología.

Tomando como punto de partida la metodología PTO, en esta Tesis se desarrollan tres casos estudio que van a simular implantaciones de plantas de biomanufactura en Reino Unido, China y Singapur. Las conclusiones de dicho estudio muestran que es posible evitar la deslocalización de la industria biomanufacturera a países en vías de desarrollo con bajos costes operacionales, asegurando a los inversores que mediante el establecimiento de sus plantas en países desarrollados con mayores costes de mano de obra pueden sin embargo obtener unos retornos de inversión comparables e incluso superiores a los que obtendrían basando sus plantas en países en vías de desarrollo. El diseño e implementación de políticas industriales y la introducción de incentivos fiscales de apoyo a la industria de la biomanufactura se muestran como instrumentos válidos y eficientes para llevar a cabo este objetivo.

Se abre pues aquí una puerta a la esperanza para que aquellos países desarrollados que carecen de una industria a la vanguardia tecnológica y que comienzan a presentar síntomas de decadencia en términos de competitividad global. España podría ser uno de estos casos, donde todavía puede ser posible la reorganización y el reforzamiento de su tejido industrial siguiendo el exitoso modelo de Singapur, basado en la implementación de políticas fiscales y programas sectoriales con el objetivo de atraer y retener inversiones en industrias nicho estratégicas para el futuro del país como puede ser el caso de la biomanufactura.

# OBJETIVOS

Los objetivos de esta Tesis serán los siguientes:

- Analizar el impacto de la innovación tecnológica en el desarrollo de la industria farmacéutica desde la revolución tecnológica de los años 80 hasta nuestros días, con especial atención al nacimiento de la era biotecnológica y la evolución de la industria desde un modelo de negocio totalmente integrado (FIPCO) a un modelo virtualmente integrado (VIPCO).
- Estudiar el impacto que la crisis financiera mundial del 2008-2009 ha tenido en la industria farmacéutica, así como los retos y oportunidades de la industria en la próxima década.
- Analizar el origen del mercado biosimilar, así como teorizar la evolución esperada de su modelo de negocio basándose en el estudio de todos aquellos agentes (compañías biofarmacéuticas, compañías productoras de genéricos, sistemas públicos de salud, organismos regulatorios, doctores, pacientes..) que van a influenciar este mercado.
- Estudiar el origen de nuevos nichos de negocio en la industria biofarmacéutica a raíz del desarrollo del mercado biosimilar. Se pondrá especial atención al previsible crecimiento que experimentará la subcontratación de los procesos de biomanufactura para la producción de anticuerpos monoclonales biosimilares destinados a ensayos clínicos de Fase I, liderado por operadores contractuales que dispongan de plantas multiproducto.
- Analizar técnica y económicamente nuevas tecnologías de biomanufactura que pueden contribuir a realizar la producción de productos biosimilares de un modo más rápido y menos costoso, así como estudiar sus ventajas y desventajas competitivas frente a tecnologías más convencionales.
- Empleando una metodología basada en la Planificación de Tiempos de Operación (metodología PTO), se intentará desarrollar una herramienta que ayude a las CMOs en la toma de decisiones en lo que se refiere a la selección de tecnología y

determinación de la estrategia operativa óptima de proceso que le permitan maximizar el retorno de la inversión en plantas de biomanufactura de anticuerpos biosimilares (Fase I).

- Estudiar el efecto que puede tener la localización geográfica de una planta de biomanufactura en variables como los costes de obra civil, mano de obra y otros costes operacionales, así como su impacto final en la rentabilidad de la planta.
- Basándose en la metodología PTO desarrollada en esta Tesis, se tratará de evaluar el grado en el que los programas sectoriales e incentivos fiscales implementados por ciertos países (TAL, Tax Advantadge Locations), pueden resultar eficaces para atraer y retener inversión en plantas de biomanufactura destinadas a la producción de anticuerpos monoclonales biosimilares para ensayos clínicos de Fase I.

# CAPITULO 1

## Innovación Tecnológica en la Industria Farmacéutica y su Influencia en los Modelos de Negocio de la Big Pharma

### 1.1 Introducción

A través de sus más de cien años de historia, la industria farmacéutica ha ido evolucionando constantemente y respondiendo así a las nuevas necesidades terapéuticas que ha demandado la sociedad. Esta evolución ha estado generalmente impulsada por una fuerte inversión previa en investigación y desarrollo. Ha sido así tanto el enorme esfuerzo económico proveniente de organismos públicos<sup>1</sup> como la inversión privada realizada por las propias compañías de la industria para desarrollar su propio negocio, los que han hecho posible estas décadas de innovación tecnológica.

La industria farmacéutica se ha caracterizado tradicionalmente por su fuerte y continuo crecimiento basado en productos innovadores, pero también por sus altos márgenes de beneficio, siendo reconocida como una de las industrias con mayores retornos de capital. Sin embargo, esta visión dista mucho de la actual situación de la industria, que actualmente se encuentra sometida a fuerte presiones gubernamentales y a la erosión de los precios de sus productos como consecuencia de la industria genérica en una extensión nunca antes experimentada, e inmersa en un ambiente de competencia feroz en todas las áreas terapéuticas donde ninguna compañía ejerce un rol dominador en el mercado (IMS Health, 2011).

---

<sup>1</sup> Por ejemplo los efectuados por los diferentes gobiernos a raíz de la Primera y Segunda Guerra Mundial (D. C. Mowery, 1999).



### 1.2 El proceso de Innovación Tecnológica en la Industria Farmacéutica

Para comprender la situación actual de la industria farmacéutica, es necesario tomar una perspectiva histórica analizando así aquellos avances tecnológicos, legislaciones gubernamentales y fuerzas socioeconómicas que han marcado la evolución de la industria en las últimas tres décadas.

#### 1.2.1 Impacto de la introducción de nuevas regulaciones e intensificación de las presiones gubernamentales en los Años 80-90

A pesar de que la posguerra fue una época especialmente fructífera para la industria farmacéutica, con el descubrimiento y desarrollo de medicamentos tan innovadores en aquellos tiempos como los antibióticos, analgésicos, antipsicóticos e incluso la puesta en el mercado de los primeros agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, que poco después iban a convertirse en los primeros medicamentos blockbusters<sup>2</sup>, el verdadero boom de la industria llegó en la década de los 80 y al principio de los años 90. Dicho auge vino impulsado fundamentalmente por tres factores que cambiarían el panorama de la innovación tecnológica en la industria farmacéutica hasta nuestros días:

- 1) En el año 1984 se firma la “Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (FDA, 2007a)” – comúnmente conocida como la “Hatch-Waxman Act”-, que vino a establecer el marco legal para lo que se conoce en la actualidad como medicinas genéricas. Esta acta aceleraba el proceso de aprobación de medicamentos genéricos, permitiendo a las compañías que manufacturaban dichos productos lanzarlos al mercado sin la necesidad de realizar los largos, tediosos y costosos ensayos clínicos a los que estaban sometidos los medicamentos innovadores. A partir de este momento, para poner un producto genérico en el mercado sólo sería necesario mostrar equivalencia química y farmacocinética con la molécula patentada originalmente.
- 2) A día de hoy, el desarrollo clínico de un medicamento requiere el cumplimiento de una serie de ensayos clínicos (FDA, 2007b) donde el medicamento tiene que ser probado en seres humanos con el objeto de verificar tanto su eficacia como su toxicidad. Estos ensayos se dividen en cuatro etapas bien diferenciadas:

---

<sup>2</sup> Se denominan productos blockbusters a aquellos productos cuyas ventas anuales a nivel mundial superan los 1.000 millones de dólares. Cimetidine, comercializado bajo la marca Tagamet por Glaxo, se convertiría en el producto blockbuster a finales de los años 70.

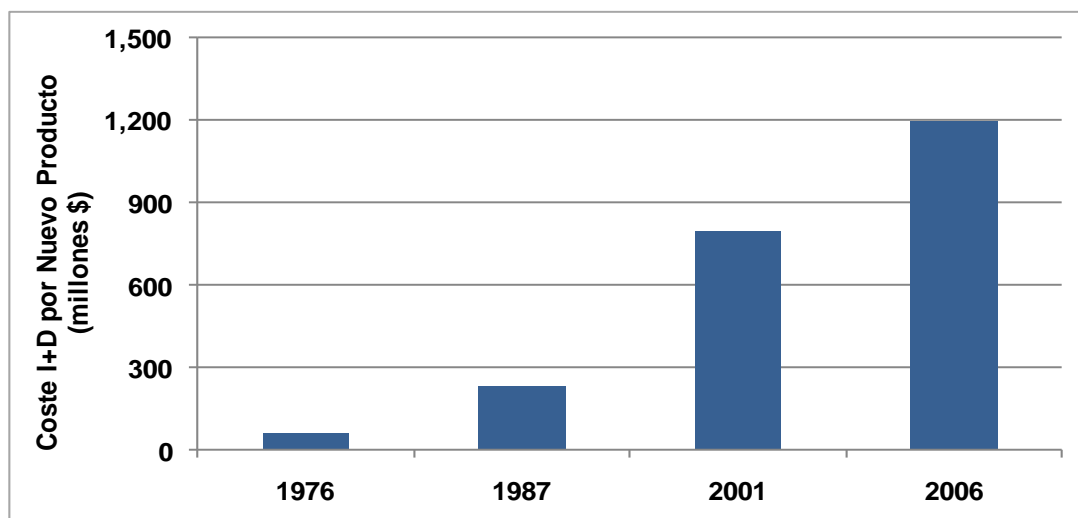
- **Fase I:** En esta primera etapa se trata de comprobar la toxicología y riesgos para la salud a consecuencia de la administración del nuevo medicamento. Estos tests se realizan generalmente a una población de unos 15-30 individuos sanos.
- **Fase II:** En esta etapa se incrementa la población a estudio (entre 50-200 pacientes), y representa la primera tentativa de estudiar la eficacia del medicamento en humanos.
- **Fase III:** El objeto de esta etapa es comparar la eficacia del medicamento con otros tratamientos ya existentes en el mercado. La población a estudio se puede incrementar hasta los 3,000-5,000 pacientes.
- **Fase IV:** Esta etapa se produce una vez que el medicamento ha sido ya aprobado para comercialización. Las pruebas realizadas en esta Fase incrementan la información sobre los riesgos potenciales del medicamento así como permiten optimizar su uso en diferentes poblaciones de pacientes según edad, sexo y etnia.

Fue a partir de mediados de los 80 cuando los organismos regulatorios del mercado farmacéutico, y muy especialmente la Food and Drug Administration (FDA), organismo que controla la entrada al mercado de productos en el mayor mercado farmacéutico mundial, EEUU, establecieron regulaciones muy estrictas con respecto al desarrollo clínico de productos, lo que provocó tanto una disminución de la cantidad de productos que alcanzaron el mercado como un retraso en los procesos de comercialización de aquellos que si lograban superar estas estrictas regulaciones.

- 3) La intensificación de las presiones gubernamentales sobre los precios de los medicamentos con el objeto de controlar el continuo aumento en los sistemas públicos de salud. Estas presiones señalaban los históricos altos márgenes de beneficio de la industria farmacéutica como uno de los principales causantes de esta situación. Durante los años 90, se introdujeron así diversas políticas de control de costes en los principales mercados farmacéuticos para reducir tanto la cantidad como el importe de las medicinas reembolsadas. Estas políticas trajeron como consecuencia recortes de precios y la reducción de ventas totales de medicinas en algunos de los mayores mercados como Alemania o Japón (DiMasi, Hansen, & Grabowski, 2003).

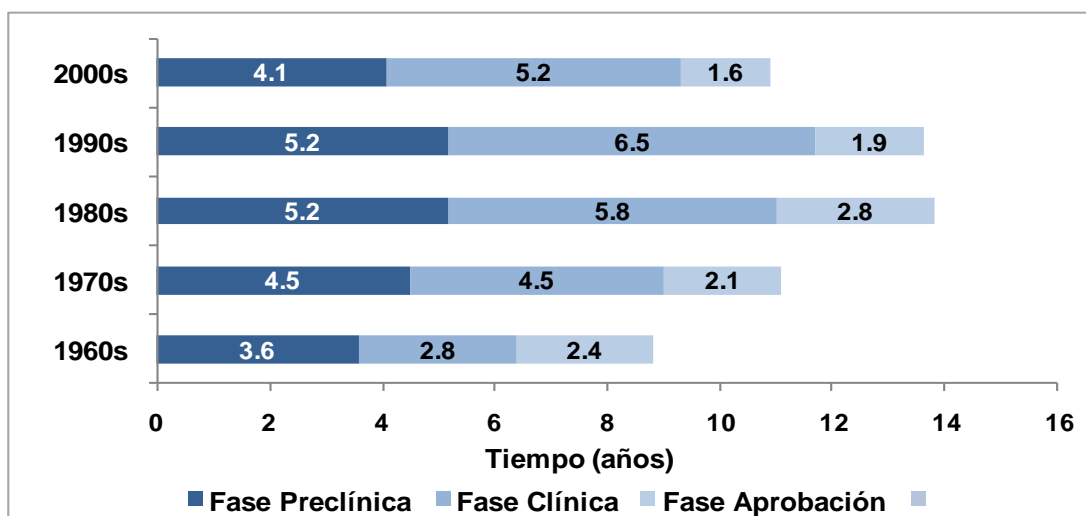
Esta combinación de factores amenazaba el futuro de muchas de las mayores compañías farmacéuticas de aquel momento, y por consiguiente sus posibilidades para llevar a cabo procesos innovadores. Por una parte, los costes en investigación y desarrollo crecieron exponencialmente, dada la necesidad de lidiar tanto con las mayores exigencias de las agencias regulatorias como con la mayor complejidad de los ensayos clínicos (Figura 1). Asimismo, el tiempo medio necesario para poner un producto en el mercado se incrementó desde los 11.0 años en los años 70 a los 13.8 años en los años 80 (Figura 2). Por otra parte, los ingresos generados por la venta de productos decrecían, como consecuencia tanto de la presión sobre los precios de los medicamentos ya existentes como por la disminución de los márgenes de los nuevos productos lanzados al mercado. Incluso las mayores compañías farmacéuticas, cuyos ingresos estaban garantizados poco tiempo atrás mediante la venta de las medicinas blockbuster de su porfolio, comenzaban a sufrir las consecuencias de la aprobación de la Hatch-Watchman Act que agilizaba la entrada al mercado de sus versiones genéricas.

**Figura 1: Aumento del Coste Asociado al Desarrollo de una Nueva Medicina Durante los Últimos 35 Años**



*Fuente: Burrill (2007)*

**Figura 2: Tiempo Empleado en el Desarrollo de un Medicamento durante las Últimas 5 Décadas**



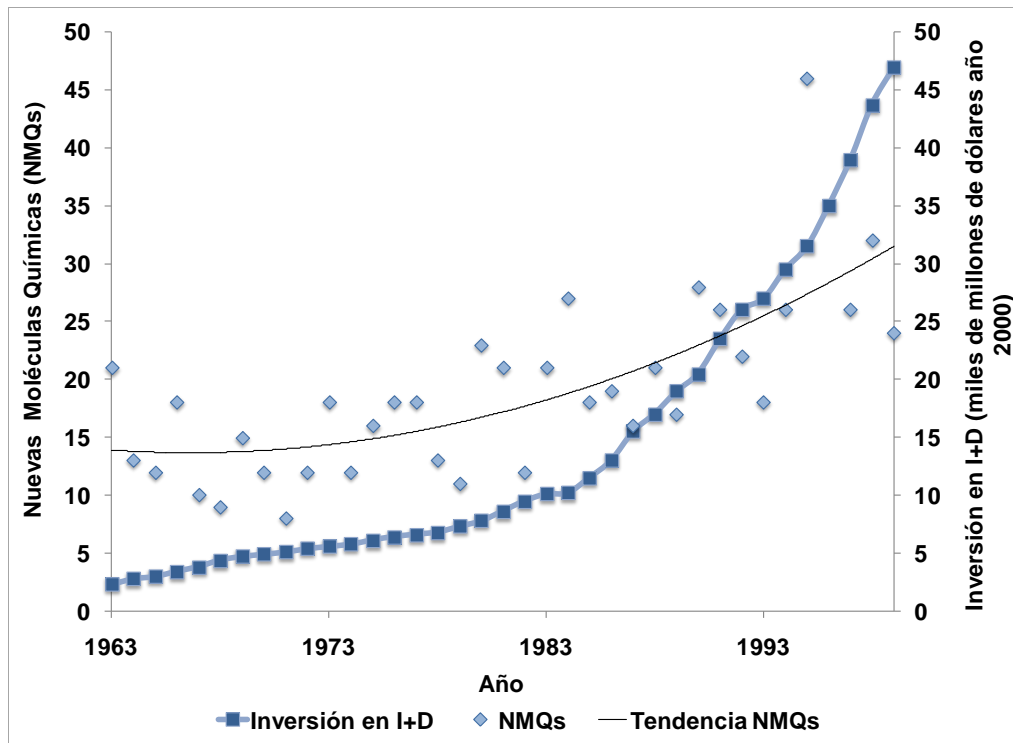
*Fuente: Burrill (2005)*

El aumento tanto del coste como del tiempo asociado a la investigación y desarrollo necesario para lanzar un producto al mercado<sup>3</sup> trajo como consecuencia un descenso abrupto de la productividad en el proceso de I+D de las compañías farmacéuticas, lo que junto con las políticas de contención de precios, provocaron un diferencial entre costes e ingresos en la industria farmacéutica que no podía ser sostenido indefinidamente (Fagan & Hayes, 1998). La Figura 3 representa dicho descenso de productividad al compararse el incremento exponencial en la inversión en I+D en la industria farmacéutica con un aumento mucho menos pronunciado del número de nuevas moléculas químicas (NMQs) que fueron aprobadas durante esos años por la FDA para ser comercializadas en EEUU<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> La relación no lineal entre el aumento de costes en Investigación y Desarrollo y el número de productos lanzados al Mercado se denomina mediante la terminología anglosajona "Pharmalnnnovation Gap".

<sup>4</sup> Muchas de las gráficas presentadas en los tres primeros capítulos en lo que atinge a comercialización y venta de productos farmacéuticos se referenciarán al mercado de EEUU por suponer este el 40% del mercado mundial de productos biofarmacéuticos, y ser el organismo regulatorio de este país, la FDA, la agencia regulatoria de referencia a nivel mundial en la industria.

**Figura 3: Gasto Total en Investigación y Desarrollo en la Industria Farmacéutica (dólares año), 2000 y Nuevas Moléculas Químicas (NMQs) Aprobadas para la Comercialización en EE.UU, 1963-2000**



Fuente: Fagan & Hayes (1998)

Las compañías farmacéuticas se vieron así obligadas a adoptar medidas drásticas que les permitieran adaptarse a esta nueva situación. Así, fue necesario implantar un cambio radical en su cultura de trabajo, dando total prioridad al control de costes, aunque al mismo tiempo se debía asegurar que los niveles de seguridad y eficacia en sus productos cumplieran los estrictos estándares establecidos por los organismos regulatorios. Asimismo, se volvía también primordial la necesidad de demostrar diferenciación y “valor de marca” para poder enfrentarse a la competencia genérica.

Esta tremenda reestructuración a la que se veía obligada la *big pharma* iba a tener consecuencias devastadoras para aquellas compañías que no fuesen lo suficientemente rápidas en adaptarse a las nuevas reglas del mercado: o bien eran capaces de obtener los recursos necesarios para invertir en I+D, innovar y desarrollar nuevos productos de una forma rápida y eficiente, o estaban destinadas a desaparecer.

### **1.2.2 La Restructuración Organizativa de la Industria Farmacéutica como Medida Para Adaptarse al Cambio.**

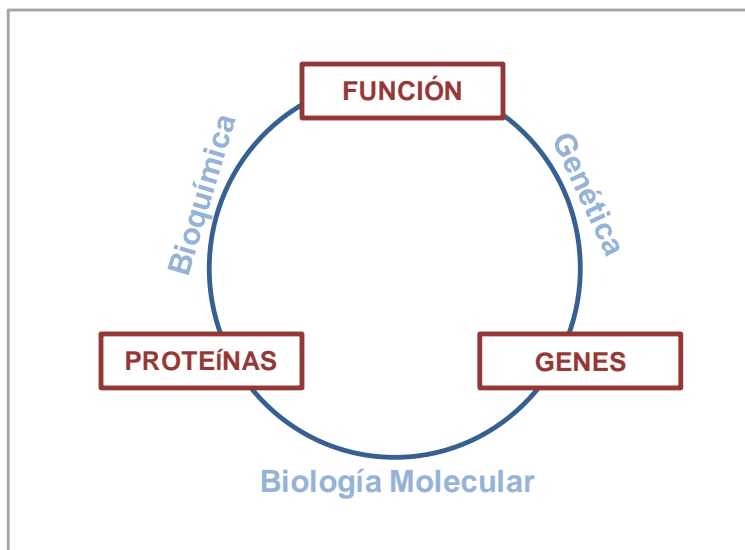
Con el escenario global anteriormente descrito, las grandes compañías de la industria encontraron tres estrategias diferentes para sobrevivir. Todas estas estrategias tenían sin embargo algo en común, la necesidad de reestructurar sus modelos de organización:

- 1) Algunas compañías decidieron adquirir mayores economías de escala a través de fusiones que permitían compartir ventajas competitivas en investigación, manufactura, marketing y distribución. Esta estrategia resultó en el origen de firmas como Glaxo & Wellcome o Astra Zeneca.
- 2) Otras compañías optaron por incrementar todavía más sus esfuerzos y sus inversiones en investigación y desarrollo, y focalizaron sus programas de I+D en terapias especializadas: Este fue el camino elegido por compañías como Merck y Pfizer.
- 3) Por último, algunas compañías comenzaron a establecer una serie de políticas de alianzas (Wharton, 2002) que, aunque no eran muy bien vistas históricamente en la industria farmacéutica por el temor al riesgo de pérdida de propiedad intelectual, sí que permitieron mejorar los recursos de las compañías y compartir riesgos a través de acuerdos de comercialización, contratos de I+D, sociedades y otras formas de colaboración.

### **1.2.3 El Impacto de la Revolución Tecnológica de los años 90 en la Generación de Innovación en la Industria Farmacéutica.**

El cambio en las políticas regulatorias experimentadas durante estos años no fue el único gran cambio al que tuvieron que hacer frente las compañías farmacéuticas en un espacio relativamente pequeño de tiempo. Al igual que ocurrió en otros sectores tecnológicos (telecomunicaciones, informática, software...) la industria farmacéutica también experimentó un desarrollo tecnológico frenético en los años 90. En el campo de la biotecnología, los avances se enfocaron en tres áreas de investigación íntimamente relacionadas (Figura 4): genética, bioquímica y biología molecular. Estas áreas incrementaron exponencialmente las posibilidades de obtener nuevos productos, al tiempo que se desarrollaban nuevas tecnologías como la síntesis de ADN o la clonación, que abrieron numerosas oportunidades de negocio y un escenario ideal para competir innovando.

**Figura 4: Representación Esquemática de la Relación entre Bioquímica, Genética y Biología Molecular**



Contemporáneamente a estos desarrollos tecnológicos, se produjeron otros tres factores que iban a resultar clave para la evolución de la industria farmacéutica. Los dos primeros tuvieron un impacto directo en la reducción del tiempo y de los costes asociados al desarrollo de un nuevo producto (Figura 4), mientras el tercero supuso ni más ni menos que el cambio estructural del modelo de negocio de toda la industria.

- 1) Los avances tanto en biología molecular como en ingeniería genética dieron lugar al desarrollo de una tecnología innovadora: “*el método racional para el diseño de medicamentos*” (Greer, Erickson, Baldwin, & Varney, 1994). La posibilidad de aplicar una metodología revolucionaria al proceso de diseño y búsqueda de compuestos con potencial terapéutico llevó al descubrimiento de estos compuestos de una forma mucho más rápida y eficiente que nunca<sup>5</sup>. A partir de ese momento, se hizo posible el relacionar la fisiología humana con el conocimiento estructural de las moléculas y sus métodos de acción fisiológica, permitiendo a los científicos conceptualizar y desarrollar las moléculas más adecuadas para una determinada terapia.
- 2) En segundo lugar, la revolución tecnológica de los años 90 trajo como consecuencia la interacción de otras tecnologías como la informática y las telecomunicaciones con la biotecnología, haciendo posible así su vertiginoso desarrollo. El origen de la bioinformática es un claro ejemplo de los beneficiosos resultados de esta

<sup>5</sup> En el pasado, el proceso para el descubrimiento de medicinas estaba basado en el muestreo por prueba y error de sustancias químicas en animales, intentando enlazar los efectos que experimentaban dichos animales como consecuencia de la administración de la sustancia a posibles tratamientos en humanos.

interacción, dado que facilitó la utilización de simulaciones computerizadas para el rápido análisis de un gran número de diferentes moléculas con estructuras similares, dando lugar al apogeo de la *química combinatoria*. Asimismo, se comenzó a evaluar la posibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos empleando simulaciones virtuales, mientras que el desarrollo de los chips de ADN permitió diferenciar pacientes según sus características genéticas, lo que mejoraba sustancialmente el proceso de diagnóstico clínica.

- 3) Por último, el desarrollo de la ingeniería genética abrió la puerta para la síntesis de medicamentos basados en moléculas proteicas. Las posibilidades y las expectativas creadas en torno a esta nueva tecnología disruptiva fueron tan grandes que compañías pioneras en el uso de dicha tecnología como Genentech o Amgen experimentaron un crecimiento extraordinario, probando así que era posible competir con la *big pharma* en el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. Este hecho marcó el inicio de un nuevo ecosistema de mercado. El impacto en la industria fue de tal calado que incluso provocó su cambio de nombre: había nacido la *industria biofarmacéutica*. A raíz de la revolución bio- emergieron cientos de compañías biotecnológicas, todas ellas caracterizadas por sus pequeñas dimensiones, acceso a la última tecnología, unos recursos humanos altamente cualificados y el enfoque de su negocio a un área terapéutica muy especializada.

Ante este cambio estructural de la industria, la *big pharma* sólo pudo responder concentrando todos sus esfuerzos en adaptarse al nuevo ecosistema intentando adoptar todas estas innovaciones tecnológicas tan rápido cómo le era posible. Sin embargo, el gran tamaño de estas organizaciones, su inercia y su burocracia interna actuaban como resistencias al cambio sin ser sus mejores aliados para responder a esta situación.

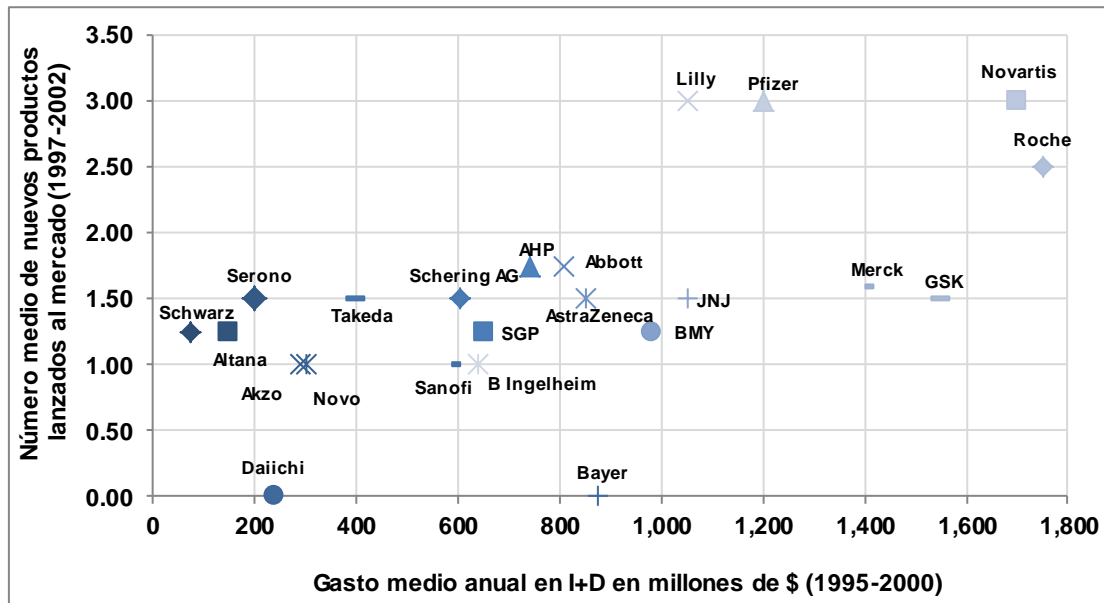
La única manera posible de la *big pharma* de enfrentarse a dicha situación sería mediante un profundo cambio tanto en la estructura organizativa como en la manera de entender la industria. Y este cambio era, más que nunca, primordial y urgente.



### 1.3 Evolución en el Modelo de Negocio de la Industria Farmacéutica

Al comienzo del siglo XXI, prácticamente toda la *big pharma* estaba estructurada siguiendo el modelo conocido como FIPCO<sup>6</sup>. Las organizaciones FIPCO eran organizaciones jerárquicas, caracterizadas por su integración vertical con la infraestructura necesaria para llevar a cabo su propia investigación, descubrimiento, desarrollo, marketing y ventas para todos los productos de su portfolio. En esos tiempos, un argumento básico de la industria era que “*las economías de escala son siempre mejores*” (Heracleos & Murray, 2001), y, lógicamente, un modelo FIPCO era el óptimo modelo organizativo para llevar a cabo operaciones basadas en economías de escala. Eran estas economías de escala las que teóricamente deberían ayudar a las compañías farmacéuticas a diversificar el riesgo de inversiones inciertas en I+D, así como obtener una ventaja competitiva para el desarrollo y comercialización del producto. Pero la realidad resultaba ser bien distinta. A pesar de que, tal y como se menciona en la Sección 1.2.2, la industria farmacéutica venía aumentando la escala desde finales de los 80 a través de fusiones y adquisiciones; esta estrategia no estaba proporcionando los beneficios esperados (Figura 5) (Atkins, 2005)

**Figura 5: Relación entre las Nuevas Entradas de Compuestos al Mercado Farmacéutico y el Gasto Medio Anual en I+D por Compañía, 1997-2002**

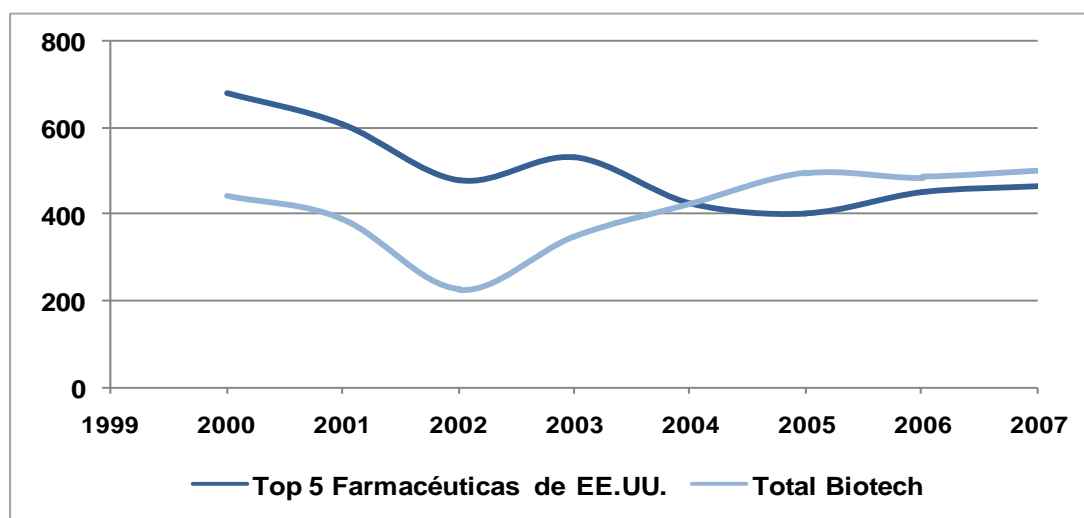


Fuente: Atkins (2005)

<sup>6</sup>Fully Integrated Pharmaceutical Company: Compañía Farmacéutica Completamente Integrada.

La dura realidad no era otra que la nueva generación de blockbusters, basados en tecnologías innovadoras, no procedían de compañías con un modelo de negocio FIPCO, sino que emergían de compañías con un modelo de negocio mucho más especializado, liderado y representado exitosamente por compañías biotecnológicas relativamente pequeñas. Adicionalmente, los ingresos que estas pequeñas compañías obtenían mediante la venta de sus innovadoras medicinas actuaban como fuerza impulsora para el crecimiento y establecimiento de estos modelos. La Figura 6 muestra de una manera muy significativa el crecimiento del sector biotecnológico y la lenta respuesta de la *big pharma* para adaptarse al nuevo ecosistema de la industria.

**Figura 6: Relación Entre la Capitalización de Mercado de los 5 Mayores Farmacéuticas de EE.UU. y la Capitalización del Negocio Total Biotecnológico, 2000-2007**



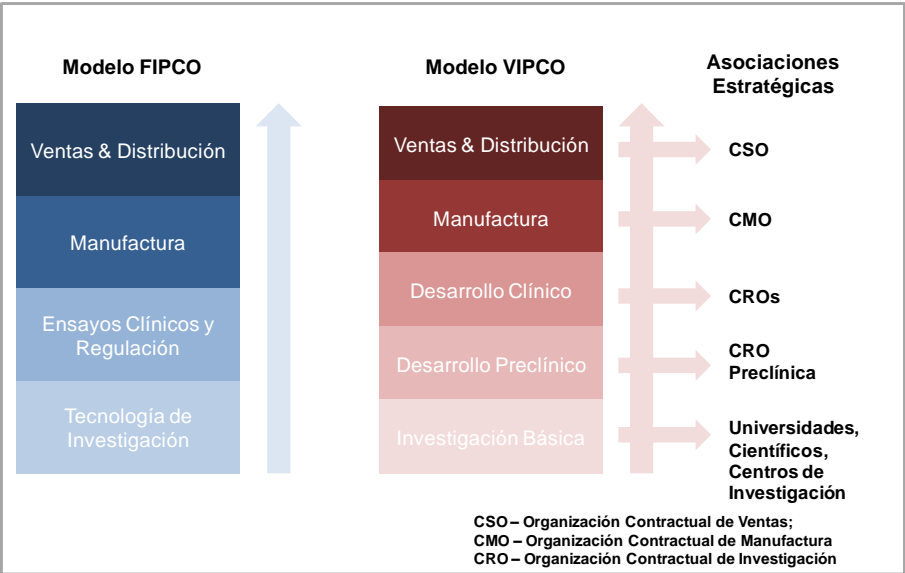
Fuente: Burrill (2007)

De hecho, había sido el propio modelo FIPCO el que había convertido a las grandes multinacionales farmacéuticas en entidades rígidas y lentas, con dificultades para adaptarse a las nuevas circunstancias de la industria farmacéutica. Consecuentemente, durante los últimos años, la *big pharma* ha tenido que enfrentarse al reto de reconstruir su obsoleto modelo de negocio, evolucionando a organizaciones VIPCO<sup>7</sup>. Este innovador modelo de negocio se basa en la interrelación entre los cinco bloques fundamentales de la cadena de valor, tal y como se representa en las Figura 7 y Figura

<sup>7</sup>Virtually Integrated Pharmaceutical Company (Compañía Farmacéutica Virtualmente Integrada): Nuevo modelo de negocio de las compañías farmacéuticas caracterizado por la subcontratación de actividades de investigación, desarrollo, manufactura y marketing.

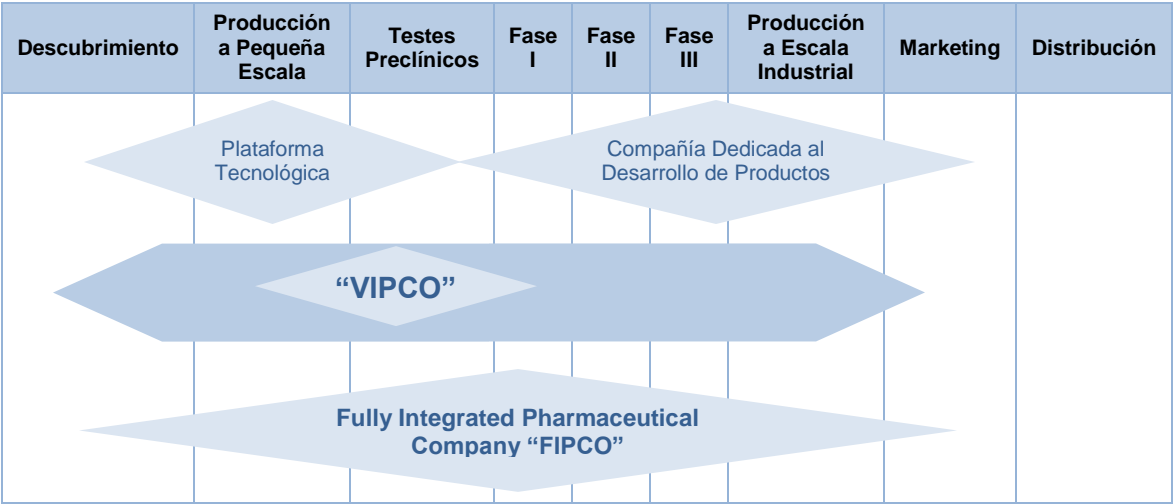
8. Es precisamente en cada uno de esos bloques donde nuevas compañías que entran al mercado están enfocando su nicho de negocio, mejorando su especialización, desarrollando innovación tecnológica y compitiendo con la *big pharma*. Dado que cada uno de los cinco bloques puede innovar y crear valor de una manera independiente, el valor total de una compañía se verá maximizado cuando estos bloques se integren sinérgicamente.

Figura 7: Esquema de Dos Modelos Diferentes de Estructuración de Negocio: FIPCO y VIPCO



Fuente: Burrill (2007)

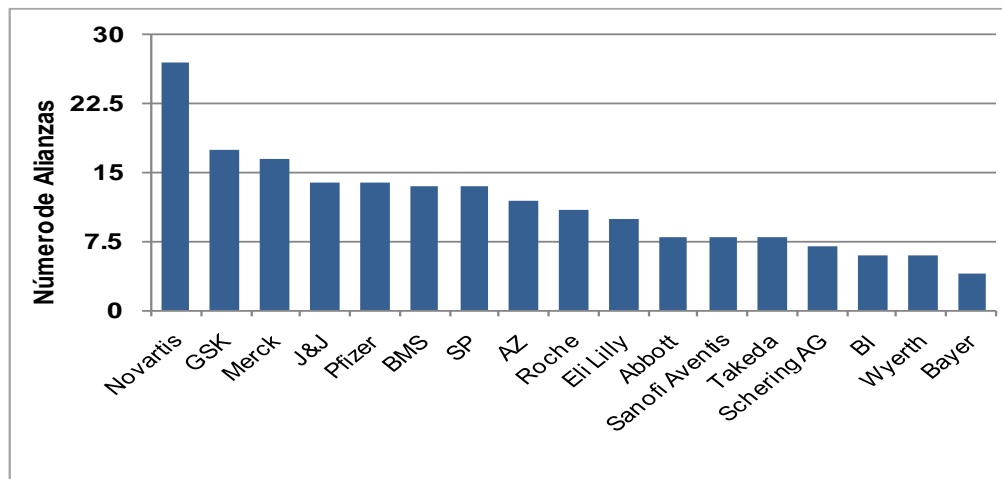
Figura 8: Diferente Enfoque de las Actividades Realizadas Internamente por una Compañía VIPCO Frente a una FIPCO



Fuente: Young (2007)

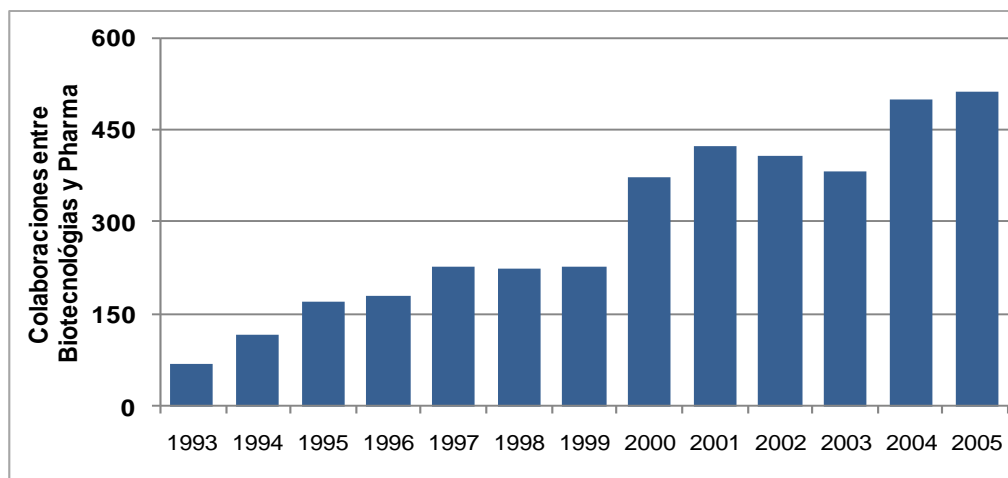
Sociedades, acuerdos de colaboración y alianzas entre compañías empezaron por tanto a ser factores clave para un próspero desarrollo del negocio farmacéutico, dado que estas estrategias suponían una alternativa perfecta para combinar habilidades y diversificar riesgos (Burrill, 2007). Estos acuerdos, históricamente rechazados por la industria farmacéutica, son a día de hoy el único camino para salvaguardar la competitividad de la *big pharma* en el mercado. La Figura 9 y Figura 10 reflejan el origen de esta nueva tendencia de las multinacionales farmacéuticas y demuestran la adaptación de su estructura y organización a lo requerido por el ecosistema de mercado:

**Figura 9: Número de Alianzas Establecidas por la “Big Pharma”, 2006**



Fuente: Burrill (2007)

**Figura 10: Aumento de los Acuerdos de Colaboración Establecidos entre la “Big Pharma” y Nuevos Start-ups Biotecnológicos, 1993-2005**

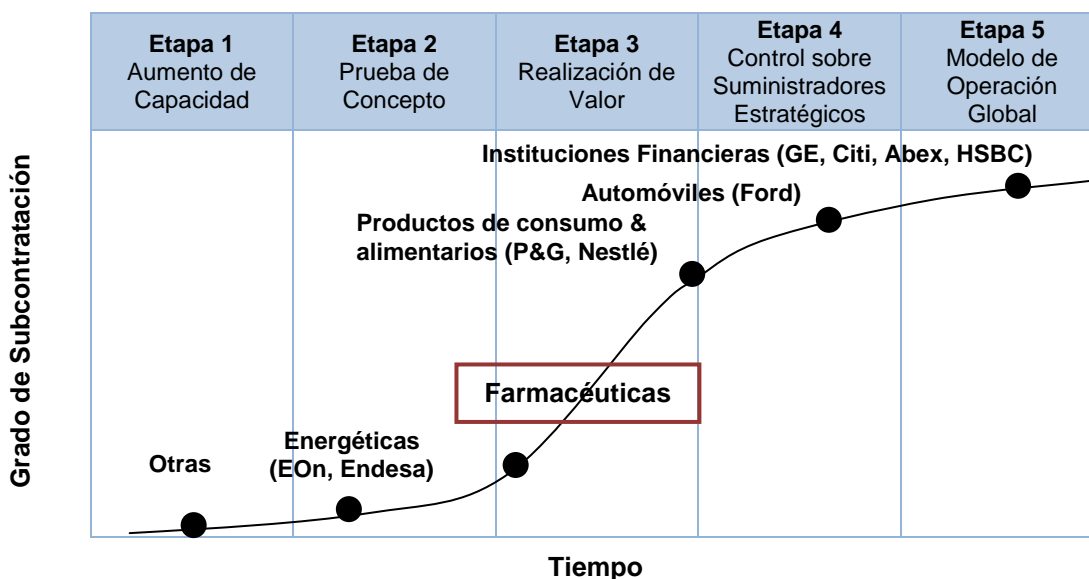


Fuente: Burrill (2007)

Este nuevo sistema de alianzas traerá como consecuencia el desplazamiento de las actividades de innovación desde la *big pharma* a estas otras compañías altamente especializadas en una determinada actividad de la cadena de valor y que entrarán en una relación contractual con las multinacionales farmacéuticas. Así, por una parte, CROs (Contract Research Operators) llevarán a cabo los procesos de descubrimiento de potenciales medicamentos y serán por tanto los responsables de la innovación de producto (Hall, 2000). Por otra parte, CMOs (Organización Contractual de Manufactura) se especializarán en el escalado de plantas y en la manufactura de los productos descubiertos por las CROs, siendo por tanto los responsables de la innovación del proceso productivo, tal y como se argumenta en los siguientes Capítulos de esta Tesis (Andrade & Furtado, 2006). Como consecuencia, la *big pharma* está destinada a perder su capacidad de innovación, y este hecho crea una gran incertidumbre sobre su futuro.

Sin embargo, la industria farmacéutica no es el primer sector industrial que se enfrenta a una drástica transición cuando su obsoleto modelo de negocio muestra problemas para generar beneficios en un nuevo ecosistema de mercado (A.T. Kearney, 2007). Así, por ejemplo, las industrias del acero y del automóvil han sufrido este mismo proceso décadas atrás. Sin embargo, organizaciones del tamaño de la *big pharma* tienen una inercia considerable, y la adaptación a un nuevo modelo de negocio no va a ser ni rápida ni fácil.

**Figura 11: Grado de Subcontratación para Diferentes Líderes de cada Industria**



Fuente: Young, (2007)

La Figura 11 muestra la situación actual de diferentes sectores industriales en su evolución natural hacia organizaciones virtualmente integradas.

A medida que las organizaciones evolucionan a través de las cinco etapas diferentes representadas, el establecimiento de mecanismos de monitorización y control en los diferentes bloques de la cadena de valor y la subcontratación de actividades se volverá más y más importante. Tal y como se representa en la Figura 11, la industria farmacéutica se encuentra actualmente en un punto crítico, donde la subcontratación de actividades empieza a convertirse en una parte fundamental de su modelo de negocio.

### **1.4 El Futuro de la Industria Farmacéutica: El Tránsito en la Generación de Innovación a Distintos Puntos de la Cadena de Valor**

El futuro inmediato de la *big pharma* parece pasar por la evolución desde un modelo FIPCO a un modelo VIPCO. Este parece ser el resultado final de una gran paradoja de la industria farmacéutica: *La necesidad de innovar en sus modelos de negocio para poder hacer frente a la innovación tecnológica.*

Sin embargo, con el objeto de optimizar los resultados de esta transición de modelos de negocio, cada compañía debe ser capaz de analizar previamente muy en detalle que habilidades y capacidades de su cadena de valor son más estratégicas o económicamente beneficiosas. La implementación de modelos VIPCO resultará en el origen de un negocio mejor capitalizado y basado en alianzas, poniendo más énfasis en aspectos específicos de la cadena de valor, tales como la investigación de potenciales medicamentos, el desarrollo de estos productos o su manufactura. Estos modelos de organización descentralizada basados en unidades de negocio concretas se están aplicando actualmente de manera muy exitosa en otras industrias de base tecnológica, y compañías como Dell o Apple son el mejor ejemplo para probar sus exitosos resultados.

Además de esta profunda reestructuración de su organización, el futuro de la industria farmacéutica debe estar basado en otros tres pilares que le permitirán llevar a cabo la optimización de sus recursos en la cadena de valor. Estos pilares son:

- 1) **Optimizar sus recursos económicos:** especialmente incrementando la productividad en I+D y, a ser posible, disminuyendo sus costes.
- 2) **Aumentar la eficiencia:** El tiempo medio de aprobación de un medicamento necesita ser reducido de forma considerable, y el proceso de comercialización necesita ser más rápido y agresivo para así incrementar el tiempo de exclusividad del producto en el mercado y mejorar los retornos por producto.
- 3) **Desarrollar innovación tecnológica en áreas terapéuticas objetivo:** La especialización en áreas terapéuticas más definidas y los avances en el genoma humano darán lugar a terapias más específicas y al origen de la medicina personalizada. La concepción global de los tratamientos médicos se verá modificada una vez la industria farmacéutica comience a entender la necesidad de responder a las necesidades de cada individuo en particular.

Pero para que estos pilares se sostengan, será necesaria la implementación de una estructura asimétrica en el ecosistema de negocio. Así, el pequeño número de gigantes farmacéuticos que componen la *big pharma* interactuará a través de alianzas y sociedades con cientos de pequeñas compañías biotecnológicas altamente especializadas y de reciente creación. El objetivo de esta colaboración será el aumento de productividad y eficacia en el proceso de descubrimiento y desarrollo a través de innovación tecnológica. La *big pharma* que sobreviva a este nuevo ecosistema continuará creciendo, bien sea a través de fusiones (generalmente con otra *big pharma*), o a través de adquisiciones (de compañías biotecnológicas con rápido crecimiento) (Wittner, James, & Pickering, 2009).

Sin embargo, en este escenario, el futuro de la innovación tecnológica en la industria farmacéutica parece estar en control de CROs y CMOs biotecnológicas altamente especializadas. La *big pharma* debe empezar a darse cuenta del impacto que esta cadena de sucesos tendrá en el futuro cercano: las multinacionales farmacéuticas que hoy conocemos son simplemente los distribuidores del mañana, que subcontratarán “*innovación*” en investigación, desarrollo y manufactura a otras compañías de menor tamaño pero mucho más enfocadas en la generación de valor añadido en los diferentes puntos de su cadena de valor.

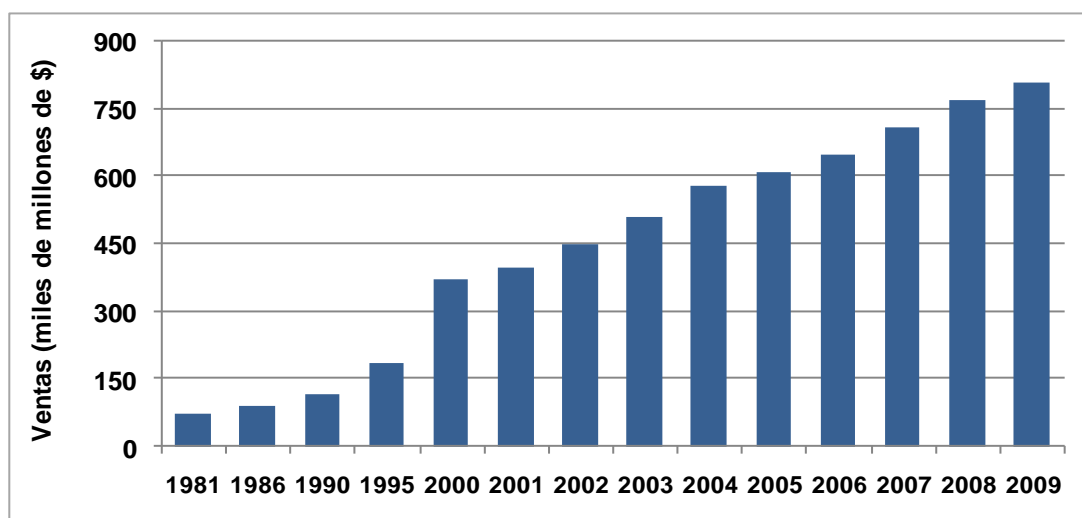
## CAPITULO 2

### Evaluación de la Situación Actual del Mercado Biofarmacéutico Mundial

#### 2.1 El Mercado Biofarmacéutico desde una Perspectiva Económica Global

El volumen total de negocio de la industria biofarmacéutica a nivel mundial alcanzó por primera vez los 800,000 millones de dólares en el año 2009 (Figura 12) (IMS Health, 2011), cifra equivalente al 72% del PIB de España (Eurostat, 2009).

**Figura 12: Evolución del Volumen de Ventas en el Mercado Biofarmacéutico, 1981-2009**

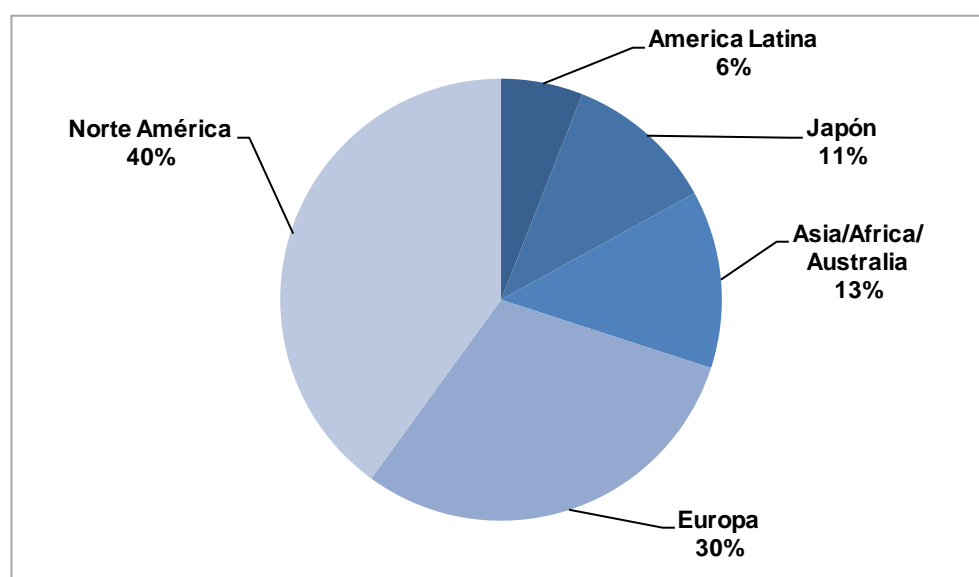


*Fuente: IMS Health (2011)*



Por áreas geográficas, EE.UU. continúa siendo el principal mercado, suponiendo el 40% de las ventas mundiales (Figura 13) (IMS Health, 2011). La posibilidad de realizar marketing directo al consumidor, así como un sistema de precios más favorable para las compañías farmacéuticas son los dos factores clave que dan la hegemonía al mercado americano. Por el contrario, las políticas de regulación de precios presentes en los sistemas de salud públicos europeos hacen que, a pesar de contar con una mayor población de potenciales pacientes, este mercado supusiese sólo el 30% (Figura 13) del mercado mundial en 2009. Japón, con unas políticas de contención del gasto público bastante similares a las europeas, representa el 11% del mercado mundial (Figura 13).

**Figura 13: Distribución del Volumen de Ventas de Productos Biofarmacéuticos por Regiones Geográficas**



*Fuente. IMS Health (2011)*

Sin embargo, la aprobación por la administración Obama de la esperada Reforma del Sistema de Salud de los EEUU junto a la gran erosión que provoca en el mercado americano la entrada de productos genéricos amenaza con cambiar esta hegemonía y equiparar más el gasto biofarmacéutico americano con el europeo.

En lo que se refiere al crecimiento de los mercados en el sector farmacéutico, este va a estar fuertemente afectado por las consecuencias de la crisis financiera global del 2008-2009. Así, dados los actuales déficits en los presupuestos públicos de la mayoría de los países desarrollados, no es de esperar que el crecimiento de la industria se base

precisamente en estos mercados. Se prevé que las economías emergentes con fuertes previsiones de crecimiento de PIB, tales como los países BRIC y otras naciones del sudeste asiático concentrarán el crecimiento de la industria (Tabla 1) (IMS Health, 2010).

**Tabla 1: Crecimiento de la Venta de Productos Biofarmacéuticos, Proyectado por Región Geográfica**

Región Geográfica	Volumen Mercado, 2009 (miles de millones de \$)	Crecimiento Esperado 2009-2014 (%)
Norte América	322.1	3-6%
Europa	247.6	3-6%
Japón	90.3	2-5%
Asia/África/Australia	102.6	12-15%
Latino América	45.8	12-15%
<b>Total</b>	<b>808.3</b>	<b>5-8%</b>

*Fuente: IMS Health (2010)*

## 2.2 El Futuro de la Industria Biofarmacéutica: Retos y Oportunidades

La continua innovación tecnológica en el mercado biofarmacéutico ha traído como consecuencia el desarrollo de nuevas terapias en todas las áreas de especialidad médica, las cuales han cambiado la manera de entender y practicar la medicina, mejorando la calidad de vida de millones de personas. Incluso aquellas enfermedades consideradas como “extrañas” que afectan a una pequeña minoría y que anteriormente se consideraban como comercialmente inviables tienen ahora alguna terapia viable para su tratamiento. Como consecuencia de este tremendo esfuerzo en investigación y desarrollo y la consecuente innovación tecnológica derivada de él, la esperanza de vida en los países desarrollados se ha incrementado de manera muy considerable<sup>8</sup>. Al mismo tiempo, el tamaño de la industria se ha multiplicado por diez en los últimos 30 años (IMS Health, 2011).

<sup>8</sup>Se estima que la esperanza de vida de un ciudadano americano se incrementa aproximadamente entre medio año y un año más cada lustro (Fagan & Hayes, 1998).

Sin embargo, el futuro de la industria biofarmacéutica así como la voluntad de los inversores para invertir en este sector se presenta más incierto que nunca. A continuación se analizan aquellos retos fundamentales que amenazan la prosperidad de la industria, para posteriormente centrarse en los principales pilares en los que deben enfocarse las compañías biofarmacéuticas para superar estas dificultades y garantizar el crecimiento de la industria en la próxima década.

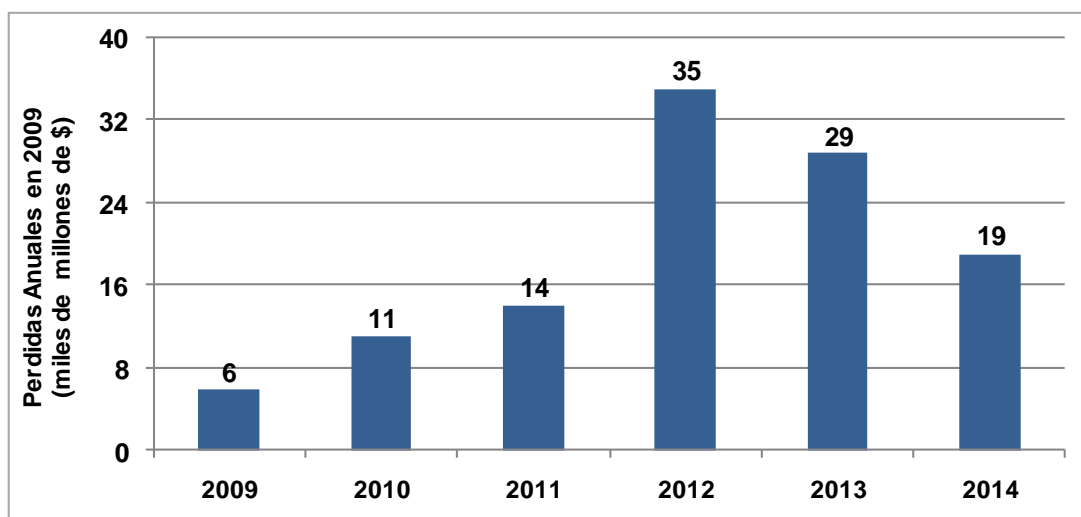
### 2.2.1 Retos de la Industria Farmacéutica

#### La Pérdida de Propiedad Intelectual: La Amenaza Genérica y el Patent Cliff

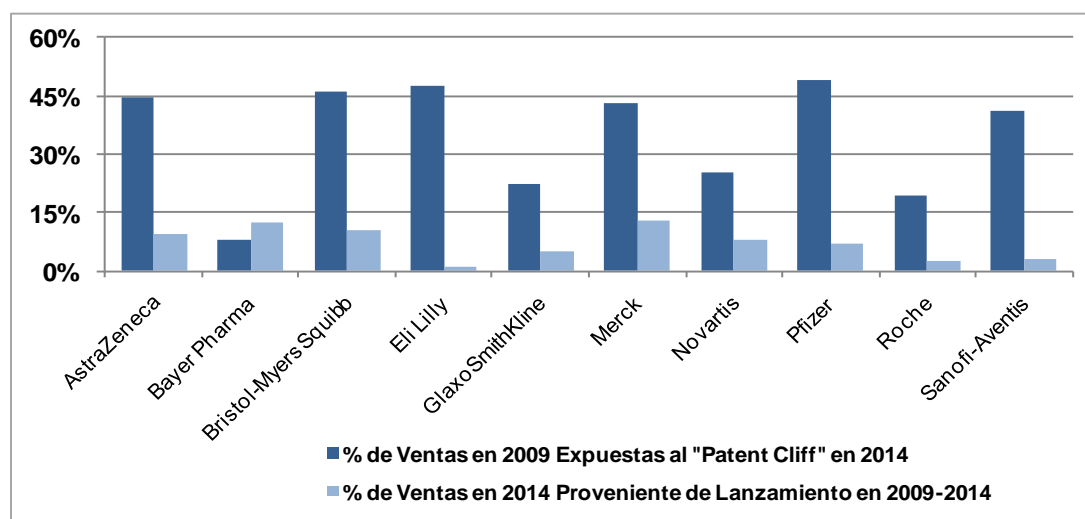
Tal y como se ha comentado en la introducción del Capítulo 1, la industria farmacéutica ha sufrido un importante descenso de productividad en I+D en la última década (Fagan & Hayes, 1998) lo que, junto a medidas más estrictas de los organismos regulatorios para la aprobación de productos farmacéuticos, ha limitado la llegada de nuevos productos innovadores al mercado.

Por el contrario, la propiedad intelectual de gran parte del portfolio de productos de la *big pharma* desarrollados como consecuencia del boom tecnológico de los años 90 (ver Capítulo 1), quedará expuesta a la industria genérica en los próximos años. Una vez agotadas las patentes de los productos innovadores, estos pierden su exclusividad de mercado entrando en una guerra de precios con las compañías productoras de genéricos, hecho que disminuirá de manera muy substancial sus ingresos y que decrecerá también la capacidad para innovar de la *big pharma* como consecuencia de la reducción de la reinversión de estos ingresos en I+D. Se espera que en el año 2014 una cantidad equivalente a unos 115,000 millones de dólares en ventas del año 2009 perderán su exclusividad de mercado.

Muy pocas de las compañías que forman la *big pharma* tienen en la actualidad una *pipeline* suficientemente robusta en Fases cercanas a la comercialización para compensar esta esperada caída masiva de sus ventas. Este hecho que amenaza la supervivencia de varias multinacionales farmacéuticas se conoce como *patent cliff*. En las Figuras Figura 14 Figura 15 se analiza la exposición de las principales compañías de la *big pharma* al *patent cliff*:

Figura 14: Pérdidas Anuales debido al *Patent Cliff* (miles de millones de \$), 2009

Fuente: Fagan &amp; Hayes (1998)

Figura 15: Potencial de la *Pipeline* de las 10 Mayores Multinacionales Farmacéuticas y Exposición al *Patent Cliff*, 2009-2014

Fuente: EvaluatePharma (2011)

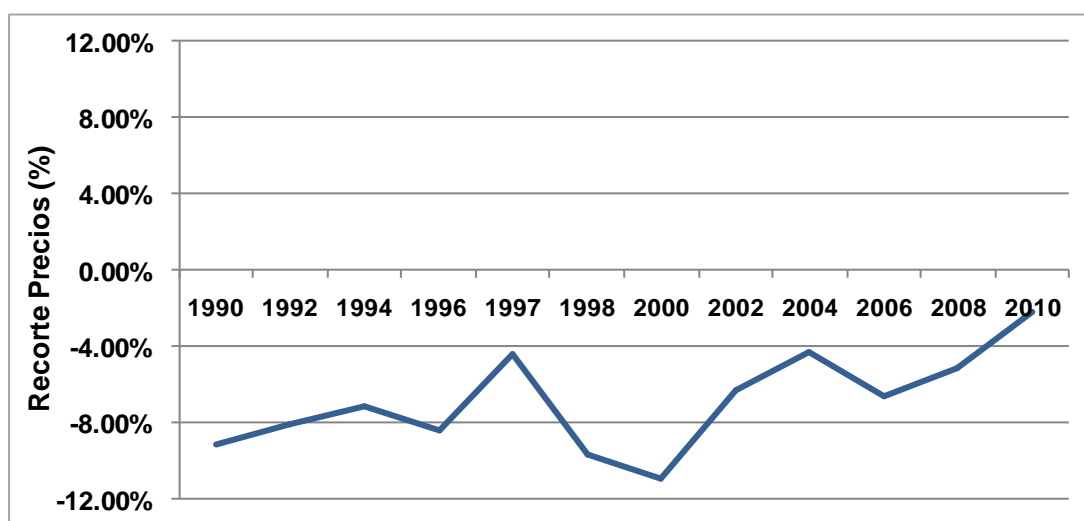
### Control del Precio de los Medicamentos Debido a las Presiones Ejercidas por los Diferentes Gobiernos

Con la clara excepción de los EEUU<sup>9</sup>, los precios de los productos farmacéuticos en los países desarrollados están básicamente determinados por las políticas de control de

<sup>9</sup> Aunque en los EEUU sigue sin existir una política de control de precios de productos farmacéuticos, sí que se están comenzando a detectar algunos síntomas de presión sobre los precios por parte de las compañías aseguradoras, así como también por el hecho de que los presupuestos públicos para la adquisición de

precios de los diferentes gobiernos. Dada la delicada situación que atraviesan los gobiernos de los países desarrollados con crecientes déficits presupuestarios, los altos márgenes de la industria farmacéutica se ven como un objetivo fácil para imponer recortes y tratar de reducir dicho déficit. Por tanto, los precios de reembolso de medicamentos están sufriendo constantes revisiones a la baja, sobre todo en mercados maduros como Europa occidental y Japón (Figura 16).

**Figura 16: Recorte de Precios en el Mercado Japonés**



*Fuente: Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (2011)*

Asimismo, muchos países están comenzando a introducir organismos gubernamentales encargados de evaluar el coste-efectividad de aquellas terapias de precio más elevado, antes de que estas terapias sean aceptadas como tratamiento subvencionado por el sistema público de salud correspondiente. El Reino Unido fue uno de los países pioneros en la introducción de estos organismos de control a través del National Institute of Clinical Excellence (NICE) (NICE, 2011), cuyas políticas y procedimientos de evaluación están siendo ahora copiados y aplicados por otros países europeos e incluso por la propia FDA (The Economist, 2010a).

Por tanto, aunque el envejecimiento de la población incrementará la demanda de medicinas, los gobiernos continuarán aumentando la presión en las compañías

---

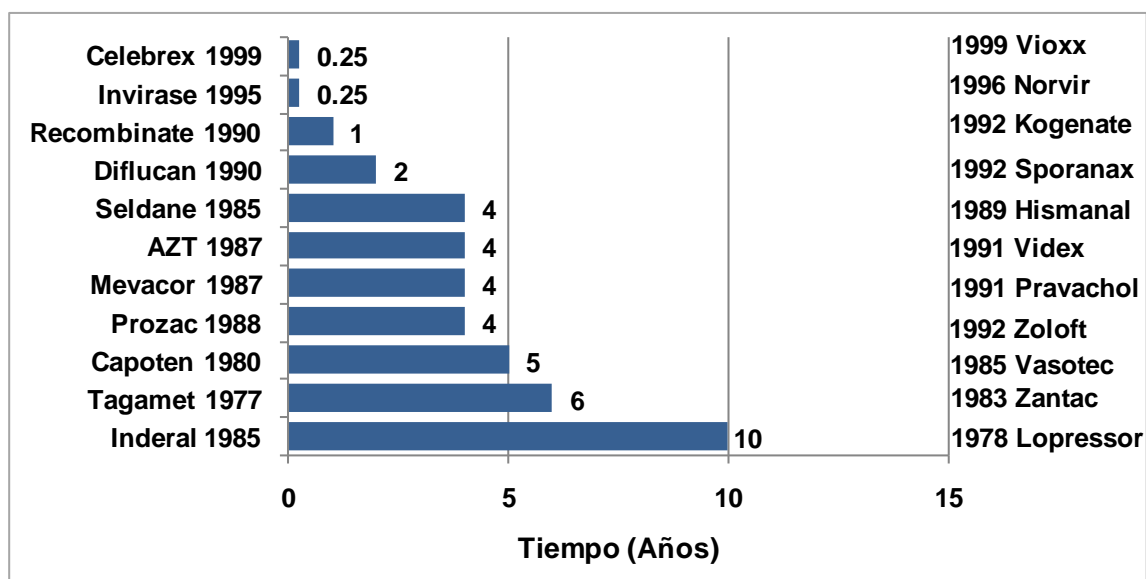
medicinas se han incrementado en los últimos años en menor grado que la media de los presupuestos públicos destinados a salud pública.

farmacéuticas para reducir los precios de reembolso de sus productos a la vez que fomentan un mayor uso de los productos genéricos.

### Productos “Me-too” y la Pérdida de la Exclusividad de su Mecanismo de Acción

Otro reto del mercado actual de la industria farmacéutica que amenaza con seguir reduciendo la rentabilidad y el retorno de las compañías del sector es el incremento de la competencia entre productos destinados a tratar la misma dolencia empleando el mismo mecanismo metabólico de actuación. En la actualidad, la compañía que lanza el producto innovador de una determinada clase al mercado tiene mucho menos tiempo para rentabilizar económicamente el potencial de su innovación antes de que otro producto/molécula que emplea su mismo mecanismo de actuación llegue al mercado. Estos productos competidores son también denominados productos *Me-too*. La siguiente gráfica muestra la evolución competitiva de dichos productos *Me-too* en las últimas décadas y por tanto la consecuente reducción temporal de la exclusividad de mercado de la compañía innovadora:

**Figura 17: Reducción del Tiempo de Exclusividad de un Producto Innovador antes de la Llegada del Producto “Me-too”**



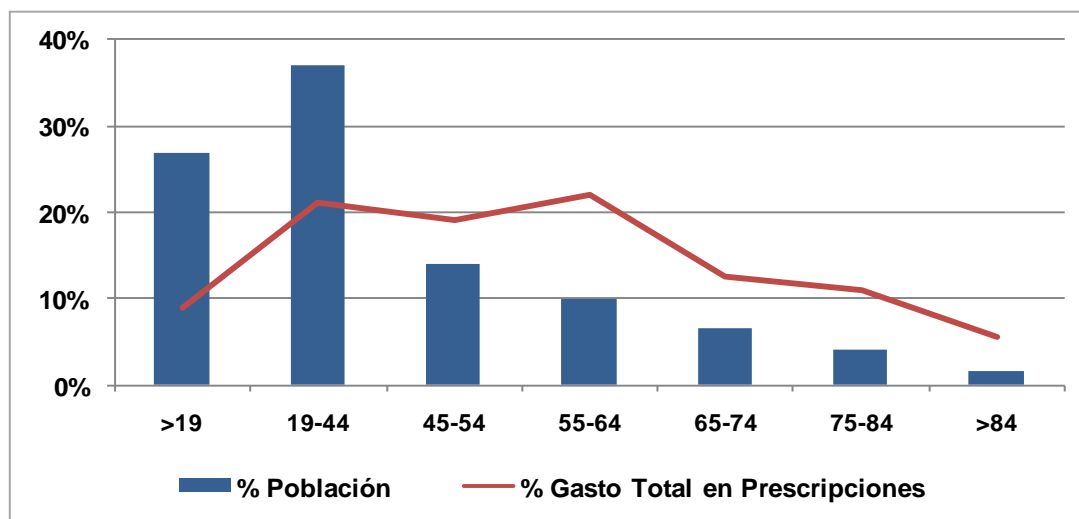
Fuente: Phrma (2010)

### 2.2.2 Oportunidades de la Industria Farmacéutica

#### Perfil Demográfico y Envejecimiento de la Población en Países Desarrollados

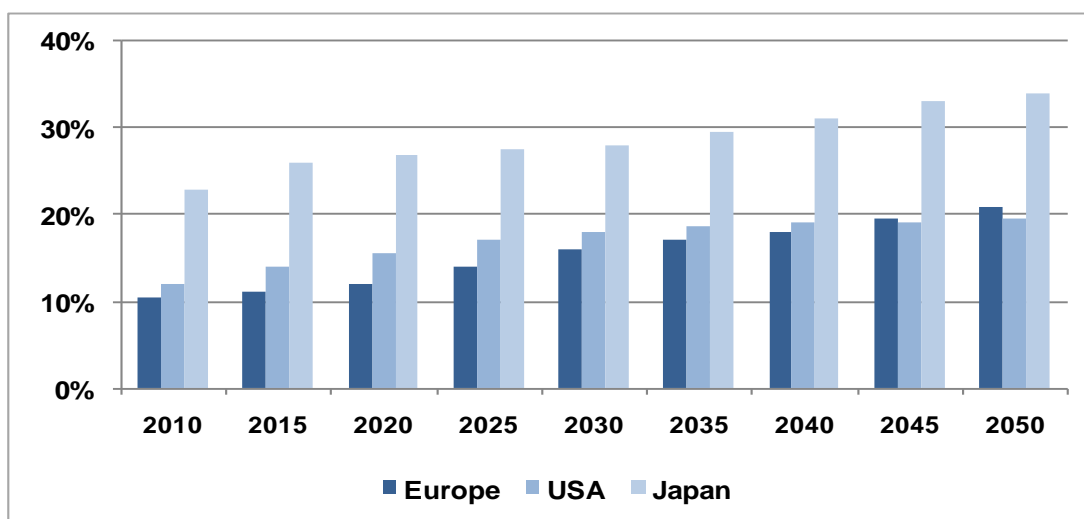
El perfil demográfico de los países desarrollados va a actuar sin lugar a dudas como fuerza impulsora para el crecimiento de la industria a medio-largo plazo, dado el incremento de la demanda y gasto en productos farmacéuticos asociado con el envejecimiento de la población (Figura 18). Las proyecciones de perfiles demográficos muestran que la proporción de personas mayores de 65 años se incrementará al menos un 50% en los próximos 20 años tanto en EEUU como en Europa (Figura 19). Como consecuencia, enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes continuarán aumentando en el futuro, con lo que se producirá un incremento de los potenciales pacientes de estas dolencias y por lo tanto también la demanda de las terapias relacionadas.

**Figura 18: Comparativa entre el Gasto en Prescripciones Médicas y la Distribución Demográfica de Población en EE.UU.**



*Fuente: US Department of Health and Human Services (2011)*

**Figura 19: Porcentaje Proyectado de Población Mayor de 65 años en los Tres Mayores Mercados Farmacéuticos: Europa, EE.UU. y Japón**



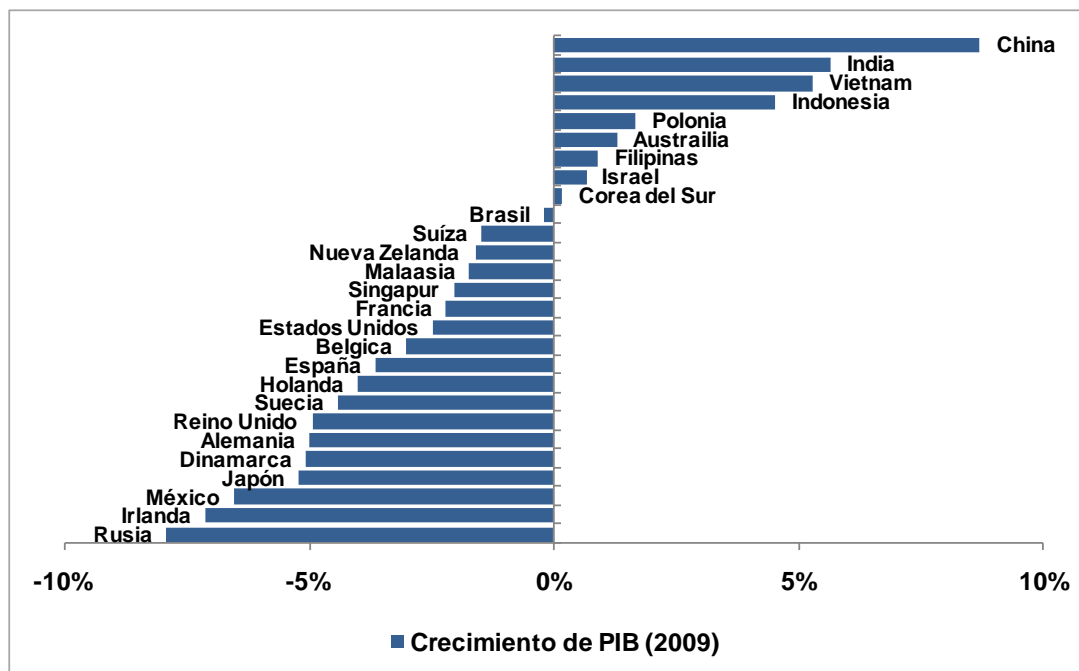
*Fuente: UN (2011)*

### **El Crecimiento de los Mercados Emergentes**

La rápida industrialización de los mercados emergentes a través del fenómeno de la globalización ha originado una nueva clase media social en estos países que puede ahora acceder a pagar el precio de sus medicinas. Asimismo, y basándose en el fuerte crecimiento del PIB de estas economías emergentes (Figura 20), los gobiernos de estas naciones están haciendo grandes esfuerzos para mejorar la calidad de vida y la salud de sus ciudadanos mediante el desarrollo de políticas sanitarias que permitan su acceso a un sistema de salud universal, así como a las medicinas que puedan necesitar. La combinación de estos dos factores va a traer como consecuencia inevitable un aumento de la demanda de productos farmacéuticos desde las economías emergentes (Tabla 1).



**Figura 20: Crecimiento del PIB por País Como Consecuencia de la Recesión Mundial (2009)**



*Fuente: IMF (2010)*

### 2.3 El Origen de la Medicina Personalizada

Tal y como se describirá con más detalle en el Capítulo 3, los avances realizados en la decodificación del genoma humano han llevado al descubrimiento de una gran cantidad de biomarcadores que pueden ser utilizados para identificar enfermedades, predecir la susceptibilidad de un individuo a una determinada dolencia o seleccionar los tratamientos más adecuados para cada paciente (Aspinall & Hamermesh, 2007). La identificación de estos biomarcadores traerá como consecuencia el desarrollo de estrategias personalizadas de tratamiento que permitirán no sólo alcanzar una mejor solución terapéutica, sino también reducir la exposición de pacientes a efectos secundarios mediante tratamientos que no son óptimos para su genotipo. El desarrollo de la medicina personalizada incrementará pues la demanda de nuevos fármacos más efectivos. El esperado mayor coste que tendrán que sufragar los sistemas de salud con estos medicamentos se verá sin embargo compensado con los ahorros asociados a la eliminación del coste de tratamientos que no son efectivos para determinados pacientes (Allison, 2008).

## CAPITULO 3

### La Creación de Oportunidades de Negocio en el Nuevo Ecosistema de la Industria Farmacéutica: El Mercado Biosimilar

#### 3.1 Introducción a los Productos Biotecnológicos

Los compuestos biológicos con aplicaciones terapéuticas son macromoléculas complejas, tales como proteínas, ácidos nucleicos o carbohidratos, típicamente con algún tipo de estructura polimérica. Estas moléculas pueden obtenerse bien por purificación de sustancias obtenidas naturalmente (a partir de seres humanos, animales, plantas o microorganismos), bien a través de síntesis química de relativa complejidad, (como puede ser el caso de algunos péptidos de cadena larga), o bien generados a partir de ADN recombinante. A día de hoy, existe ya un número muy significativo de proteínas con aplicación terapéutica que se produce a través de este último método. La tecnología de ADN recombinante se basa en la inserción de codones de ADN que codifican la proteína de interés en un microorganismo, generalmente una célula mamífera o bien una célula microbiana. Mediante el cultivo de dichos microorganismos celulares y el control de los parámetros del medio se puede inducir la síntesis y liberación de una cantidad significativa de estas proteínas, que serán posteriormente purificadas del medio de cultivo, formuladas en dosis apropiadas y empleadas en diferentes aplicaciones terapéuticas. Este tipo de moléculas biotecnológicas producidas a partir de ADN recombinante forman pues un subconjunto de moléculas dentro de todo el universo de compuestos biológicos. En lo que se refiere a la industria biofarmacéutica, se consideran pues como compuestos biotecnológicos aquellos que contienen moléculas que han sido manufacturados mediante la tecnología de ADN

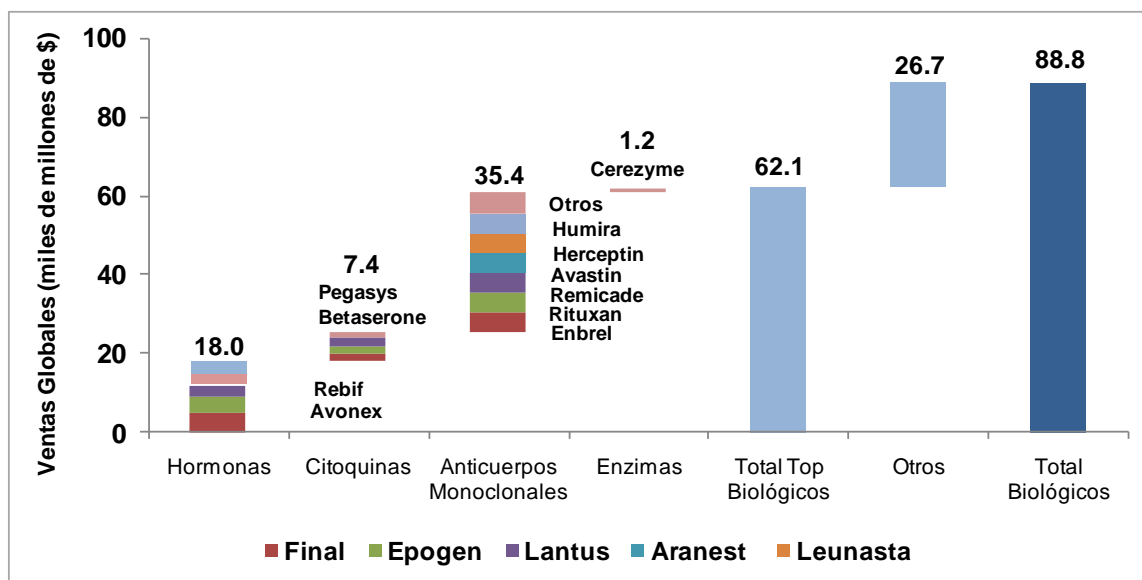
recombinante. Se incluye aquí desde proteínas relativamente sencillas (interferón, anticuerpos monoclonales), hasta productos multicomponente dónde una o más de sus moléculas han sido manufacturadas mediante dicha tecnología, como es el caso de las vacunas.

## 3.2 El Auge de las Terapias Biotecnológicas: Retos y Oportunidades

### 3.2.1 Introducción

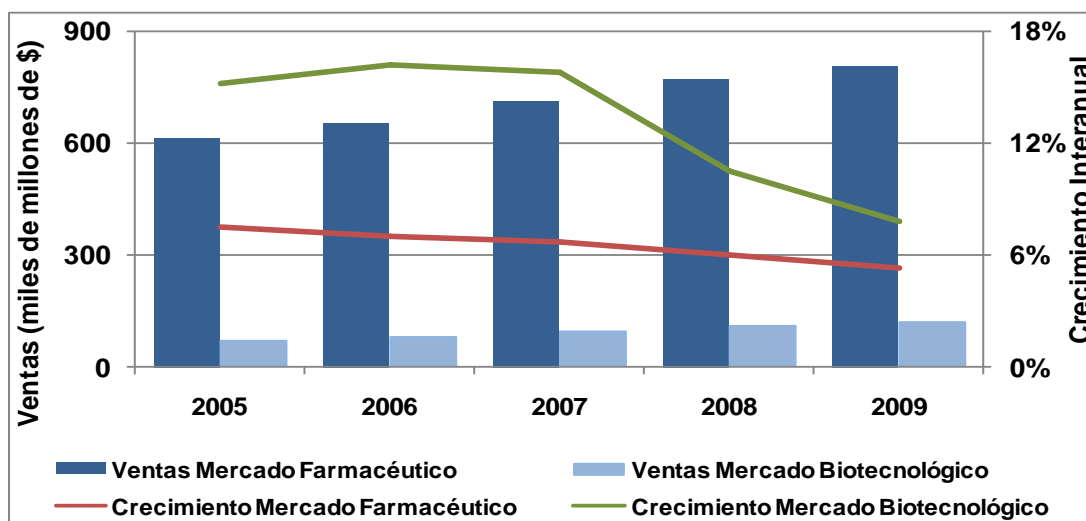
Tal y como se indica en el Capítulo 1, las terapias basadas en productos biotecnológicos han supuesto una innovación disruptiva en la industria farmacéutica, hasta el punto de provocar un cambio radical en su modelo de negocio. En el año 2009, las ventas de productos biológicos suponían ya el 15% de todo el mercado biofarmacéutico mundial (IMS Health, 2009). A pesar de representar un porcentaje tan considerable del mercado, los productos biotecnológicos con licencia de comercialización son todavía un número relativamente pequeño, aunque su precio presenta unos márgenes de beneficio extraordinariamente altos.

**Figura 21: Ventas Globales de Productos Biológicos (excluyendo vacunas y productos derivados de la sangre), 2008**



Aunque es de esperar que en los próximos años se ralentice el fuerte crecimiento experimentado por el sector biotecnológico en el último lustro (Figura 22), éste se mantendrá en valores superiores al experimentado por las moléculas de base química, cuyo crecimiento se verá especialmente afectado por el efecto del *patent cliff*.

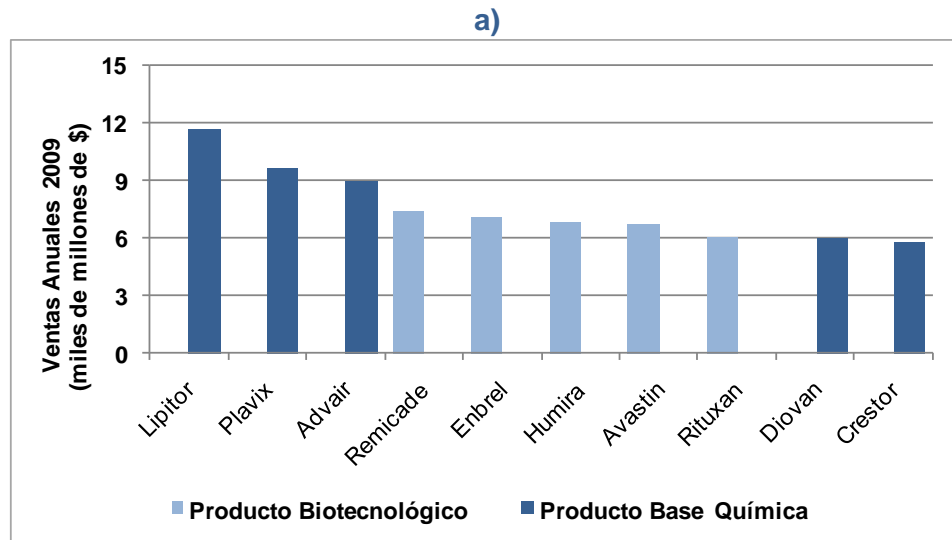
**Figura 22: Ventas Globales y Crecimiento Interanual de Productos Farmacéuticos vs. Ventas Globales de Productos Biológicos**



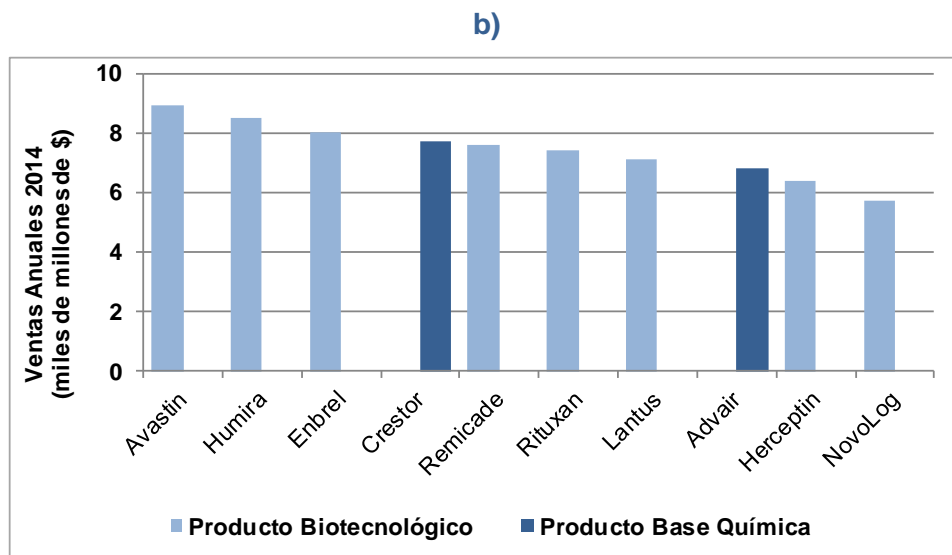
Fuente: IMS Health (2009)

Así, mientras en el año 2010 ninguno de los 3 líderes del mercado mundial eran productos de base biológica (Lipitor, Plavix y Advair por ese orden), es de esperar que el *patent cliff* invierta totalmente esta tendencia en los años venideros, pasando a ser los compuestos biológicos los que sustituyan a los compuestos de base química en las primeras posiciones de la lista de productos más vendidos a nivel mundial (ver Figura 23).

**Figura 23: Efecto del Patent Cliff en los 10 Productos Biofarmacéuticos más Vendidos. Comparación entre Ventas Globales, a) Año 2009 vs. b) Año 2014**



Fuente: EvaluatePharma (2011)



Fuente: EvaluatePharma (2011)

Todos estos factores indican a priori una mayor concentración si cabe de la inversión de la *big pharma* en productos de naturaleza biotecnológica.

Aunque a primera vista el mercado biotecnológico parece pues ofrecer multitud de oportunidades, también presenta un gran número de retos. Algunos de estos retos se deben únicamente a la naturaleza de sus productos, tales como su complejo proceso de manufactura, mientras que otros vendrán determinados por la propia dinámica del

mercado biofarmacéutico. Así, factores como la presión en los precios y la competencia del mercado genérico que hasta ahora sólo afectaba a los productos de base química, empezarán a tener también su impacto en el mercado biotecnológico.

### **3.2.2 Presión en los Precios de Productos Biológicos: El Origen del Mercado Biosimilar**

Algunos de los blockbusters biotecnológicos desarrollados en los últimos años están indicados para dolencias para las que no existe un medicamento eficaz de base química y han estado disfrutando por tanto de un monopolio de mercado a precios elevados. Sin embargo, su alto coste<sup>10</sup> para los sistemas de salud pública (Engelberg, Kesselheim, & Avorn, 2009) está provocando que muchos gobiernos se estén empezando a plantear no financiar la prescripción de estos productos, o al menos implantar mecanismos de control para la utilización de estas terapias tan caras sólo en casos muy específicos.

Con este escenario, la introducción de compuestos biosimilares se presenta como un objetivo primordial para el control del gasto público en medicamentos. Tanto en EEUU como en la UE se han dado ya los primeros pasos para regular la entrada al mercado de productos biosimilares. Sin embargo, el camino para su aprobación no va a ser fácil. Como consecuencia del complejo proceso de manufactura y de los riesgos asociados a la inmunogénesis, estos productos se van a enfrentar a una regulación mucha más compleja y estricta que la de las moléculas genéricas copia de una sustancia química.

### **3.2.3 Características de los Compuestos Biosimilares**

La *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA) define un *producto biosimilar* como “un compuesto con un alto grado de similitud a su compuesto biológico pionero o innovador, aunque con la posibilidad de presentar pequeñas diferencias en componentes de la molécula clínicamente inactivos” (Fuhr & Blackstone, 2010). Sin embargo, un producto biosimilar “no podrá presentar diferencias significativas en lo que se refiere a su grado de pureza, potencia del producto y a la seguridad en la administración al paciente” (Fuhr & Blackstone, 2010).

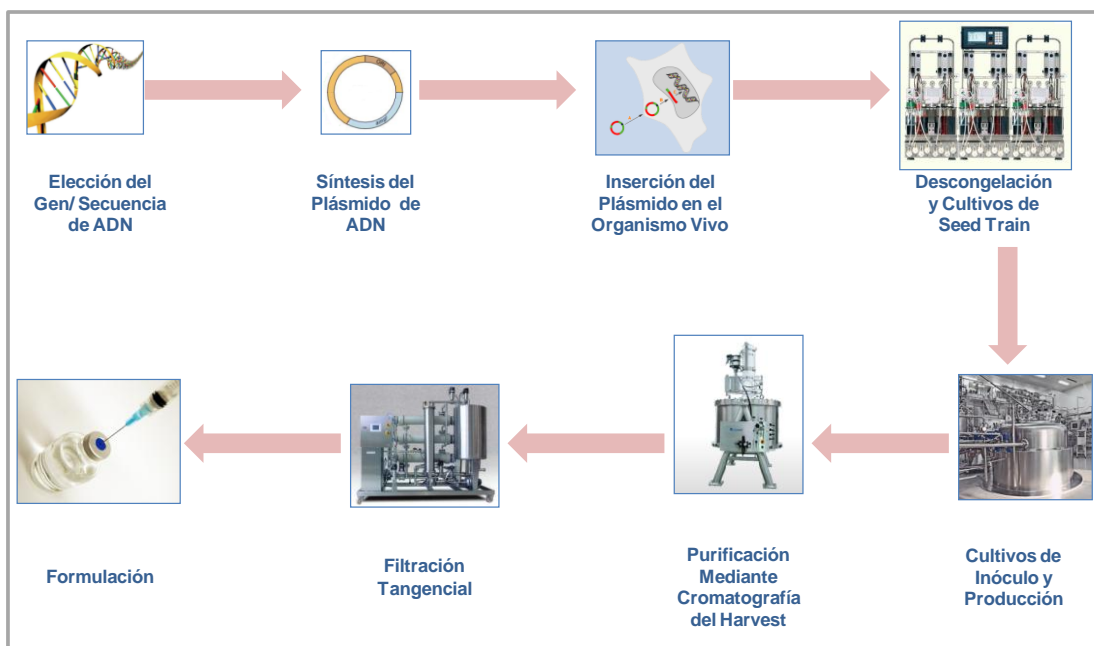
---

<sup>10</sup> El coste medio de una terapia anual con un producto biológico puede alcanzar los USD\$200.000 anuales (EvaluatePharma, 2011).

La BPCIA define también *producto intercambiable* como aquel que, siendo biosimilar, pueda sustituir directamente al producto original, sin la necesidad de autorización médica (Fuhr & Blackstone, 2010).

Los productos biosimilares son por tanto completamente diferentes a las versiones genéricas de medicamentos de base química, las cuales son réplicas exactas de su molécula predecesora. Las diferencias fundamentales se encuentran en el tamaño, en el peso molecular y en la complejidad tanto de la molécula como de su proceso de manufactura. Al igual que los compuestos biotecnológicos innovadores, los compuestos biosimilares son manufacturados empleando seres vivos, lo que da lugar a una variabilidad intrínseca al proceso de manufactura. Estos procesos de manufactura requieren un gran número de etapas de cultivo y purificación empleando procesos tecnológicos complejos en un ambiente completamente estéril y controlado. Asimismo, hay que reseñar que los protocolos GMP del proceso productivo del compuesto biotecnológico innovador son parte del know-how de la compañía que desarrolló el producto innovador, resultando por tanto imposible para la compañía que desea manufacturar el producto biosimilar obtener dichos protocolos y copiar el proceso.

**Figura 24: Esquema de las Etapas Principales del Proceso de Manufactura de Compuestos Biotecnológicos**



Por tanto, dada la naturaleza de los compuestos biosimilares y la variabilidad intrínseca a su proceso de manufactura, se puede concluir que es imposible producir una copia exacta del compuesto biotecnológico innovador, pues cualquier mínimo cambio en alguna de las etapas de este proceso puede inducir cambios en la estructura de la molécula, tales como la adición de cadenas laterales o la alteración de su estructura terciaria o cuaternaria de la proteína a sintetizar (Schellekens, 2005).

### **3.2.4 Evaluación de Similitud entre Productos Innovadores y Productos Biosimilares: Riesgo de Inmunogénesis**

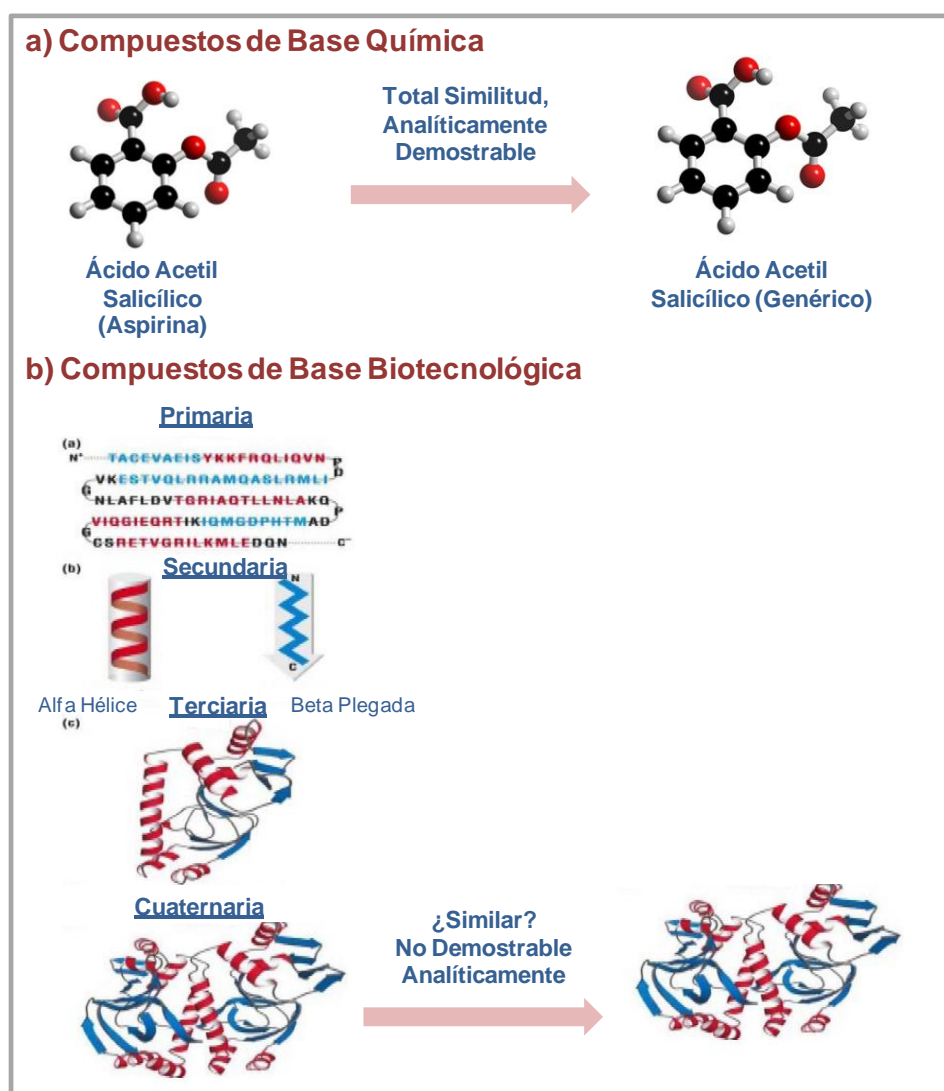
El reto para los productores de compuestos biosimilares será demostrar que sus productos presentan una similitud suficiente al producto innovador en términos de seguridad y eficacia, así como una consistencia en términos de calidad entre sus diferentes lotes de producción. La mayor preocupación en la administración de productos biotecnológicos es la capacidad de estos compuestos para provocar una respuesta inmune, característica conocida como inmunogénesis. Aunque la potencial reacción asociada a una respuesta inmunológica no se puede prever a través del análisis químico o estructural de la molécula, si que se sabe que a priori factores como la presencia de impurezas en el producto, modificaciones estructurales como resultado del proceso de manufactura o el incorrecto almacenamiento del producto final incrementan las posibilidades de experimentar una reacción inmunogénica.

En la actualidad existen varios tests *in vitro* para comparar los aspectos estructurales de compuestos biosimilares con sus moléculas originales, especialmente aquellos relacionados con la estructura primaria de la proteína, su carga y sus propiedades hidrofóbicas (Locatelli & Roger, 2006). La comparación de la estructura terciaria y cuaternaria de la proteína se puede llevar a cabo mediante resonancia magnética nuclear o espectroscopía de masas (Locatelli & Roger, 2006), e incluso se pueden realizar predicciones de inmunorreactividad mediante ensayos basados en el reconocimiento de la estructura conformacional de anticuerpos. Sin embargo, estos tests *in vitro* no pueden predecir la actividad biológica, como tampoco la pueden predecir de un modo exacto los modelos *in vivo* más sofisticados que emplean animales para verificar la comparabilidad entre el producto biosimilar y su producto innovador, dado que muchas de las reacciones inmunológicas son específicas para cada especie.



Aunque es necesaria la realización de todos estos ensayos para probar la similitud y comparabilidad de un compuesto biosimilar con respecto al producto innovador, será muy importante reconocer también sus limitaciones para obtener conclusiones robustas acerca de dicha comparabilidad. Es por ello por lo que los ensayos clínicos en seres humanos continúan siendo la única manera fiable de demostrar similitud entre un producto biosimilar y su compuesto original.

**Figura 25: Diferenciación entre la Caracterización Analítica de Compuestos Genéricos y Compuestos Biosimilares Debido a la Complejidad Estructural de los Compuestos de Naturaleza Biológica**



Fuente: Seymour (2010)

Las guías para la autorización de comercialización de productos biosimilares recientemente aprobadas tanto por la EMEA como por la FDA exigen así ensayos clínicos extensivos para asegurar que el producto no sólo presenta una calidad similar a su producto de referencia, sino también un perfil similar de seguridad y eficacia. Esta mayor exigencia en los estudios clínicos unido a los altos costes del proceso de manufactura provocarán que los costes asociados a la puesta en el mercado de un producto biogénico ronde los 100-150 millones de dólares, frente a los 10 ó 20 millones de dólares necesarios para lanzar al mercado un medicamento genérico (The Economist, 2010b).

Una de las etapas claves para minimizar el coste asociado al desarrollo del proceso biosimilar será pues el correcto diseño del proceso de manufactura para estudios clínicos de Fase I, donde se evalúa la toxicidad del producto en muestras de pacientes sanos. En esta etapa inicial se tratará no sólo de diseñar un proceso de manufactura lo más parecido posible al del compuesto innovador, sino también lo suficientemente robusto como para garantizar que no exista variabilidad entre diferentes lotes de producción del producto biosimilar (Chirino & Mire-Sluis, 2004). Completar esta etapa con éxito no sólo incrementa las posibilidades de poner el producto biosimilar en el mercado, sino que también genera ahorros sustanciales en las próximas Fases de ensayos clínicos y por tanto hace el producto más competitivo una vez se logre su comercialización.

### **3.2.5 Regulación para la Aprobación de Productos Biosimilares en los Tres Principales Mercados de la Industria Farmacéutica**

#### **Estados Unidos**

Como resultado de la aprobación en 2010 por la administración Obama de la Reforma Sanitaria (*The Patient Protection and Affordable Care Act*), se ha diseñado un camino para la aprobación y regulación de productos biosimilares (The Henry J. Kaiser Family Foundation, 2011). Así, se establece una guía para producir copias de productos biológicos, aunque se continúa trabajando en los detalles y requisitos específicos a cumplimentar para cada tipo de producto biosimilar. Como parte del proceso de aprobación, los productos biosimilares deben llevar a cabo diversos tipos de estudios, entre ellos un estudio clínico que demuestre su similaridad con el producto original. Así,

se debe demostrar que el producto emplea el mismo mecanismo de acción, ruta de administración y presenta perfiles similares en cuanto a dosis, potencia y seguridad. Sin embargo, la legislación también reconoce que la FDA tendrá la flexibilidad para analizar cada caso en particular y podrá por tanto requerir todos aquellos tests que considere necesarios para probar la biosimilaridad del producto y salvaguardar así la salud del paciente.

Por otra parte, con el objeto de proteger los esfuerzos de las compañías biotecnológicas que desarrollan los productos innovadores, mediante *The Patient Protection and Affordable Care Act* se conceden 12 años de exclusividad de mercado para estos productos (FDA, 2005), aunque actualmente los lobbies de compañías genéricas están intentando ejercer medidas de presión para reducir la duración de este período (GaBI, 2011). Asimismo, también se establece que la FDA puede empezar a revisar aplicaciones para la introducción de compuestos biosimilares una vez que el producto innovador haya conseguido su aprobación y se comercialice durante al menos cuatro años.

### **Unión Europea**

La European Medicines Agency (EMA) se adelantó a la legislación estadounidense en lo que respecta a la regulación de productos biosimilares (EMA, 2005), datando las primeras licencias de comercialización de compuestos biosimilares ya del año 2006 (Wiecek & Mikhail, 2006). Basándose en un enfoque de productos biosimilares con aplicación médica, la EMA requiere a las compañías genéricas llevar a cabo estudios de comparabilidad en pacientes para obtener la licencia de comercialización. Las guías y regulaciones aprobadas por la EMA reconocen que aunque un producto biosimilar no es exactamente idéntico a su original, las diferencias con este tendrán que ser justificadas, debiéndose adjuntar estudios comparativos de seguridad y eficacia. Si la variación entre moléculas se considera significativa, se requerirán estudios más extensivos para demostrar comparabilidad.

Sin embargo, existe todavía cierta inquietud de que las diferencias puedan dar como resultado efectos secundarios inesperados, que no pudieran ser detectados en estudios preliminares. Por tanto, todos los compuestos biológicos necesitarán un plan bien

definido y estructurado que permita evaluar su riesgo una vez aprobados para uso clínico mediante estrictos controles de fármaco-vigilancia.

### Japón

Las autoridades japonesas, representadas por el Ministerio Japonés de Salud, Trabajo, y Bienestar, han seguido muy de cerca el desarrollo de las regulaciones europeas para productos biosimilares. Han sido dichas regulaciones europeas las que han empleado como base para la aprobación en Marzo del 2009 de las *Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics* que desde aquel entonces regulan la comercialización de productos biosimilares en el mercado nipón (Hoss, 2009).

### 3.3 El Escenario Actual de la Industria de Biogénéricos

Los estrictos estudios clínicos de comparabilidad y seguridad que han de afrontar los productos biosimilares tanto antes como después de la obtención de la licencia de comercialización, unido a la complejidad y al alto coste asociado a su proceso de manufactura, supondrán importantes barreras de entrada al negocio de los biosimilares cuando se compara con el actual modelo de negocio de productos genéricos de base química.

De este modo, es de esperar que el número de compuestos biosimilares que reciba licencia de comercialización sea mucho menor que el de los compuestos genéricos de base química. Dados los altos costes asociados al proceso de manufactura, y aún considerando el impacto que la introducción de productos biosimilares tendrá en la dinámica del mercado de productos biotecnológicos, no es de esperar una reducción del precio tan notable como la ocurrida con la entrada de los medicamentos genéricos de base química.

Hasta la fecha, han sido básicamente compañías productoras de medicamentos genéricos de base química las que también han mostrado un mayor interés por poner en el mercado compuestos biosimilares. Así, compañías como Teva Pharmaceuticals, Sandoz y Hospira han lanzado al mercado europeo sustancias como la EPO (Eritropoyetina) o los factores de crecimiento G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor). Hasta ahora, su éxito de lanzamiento ha resultado muy dispar dependiendo del

mercado de comercialización (IMS Health, 2009). La mayor penetración de estos productos se ha producido en Alemania, dada la gran capacidad del sistema de salud público alemán para influenciar qué medicinas deben ser prescritas (IMS Health, 2009). Sin embargo, la demanda de estas sustancias en otros países europeos se ha mantenida relativamente baja por motivos diferentes:

- Menor penetración de productos genéricos en el mercado.
- La trasposición de la legislación europea de tal forma que se prohíbe la sustitución automática de productos biológicos innovadores por productos biosimilares.
- La reticencia de los sistemas públicos de salud, así como de los doctores de algunos de estos sistemas a promocionar el uso de productos biosimilares hasta que se hayan obtenido ensayos clínicos de seguridad y eficacia más robustos.

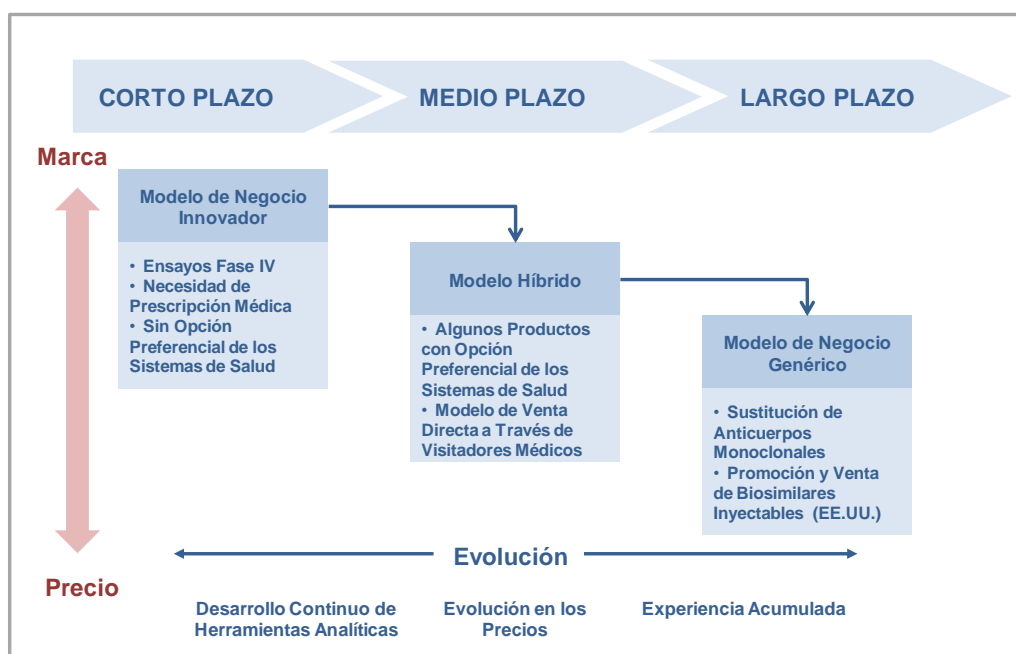
Aparte de las compañías productoras de genéricos, en tiempos recientes otras compañías manufactureras de países emergentes como China o India han estado desarrollando compuestos biosimilares para sus mercados locales, dado que su regulación local permite la utilización de estos productos (Fuhr & Blackstone, 2010). Sin embargo, la gran mayoría de estas compañías no cumplen actualmente con todas las normas GMP (Good Manufacturing Practice) exigidas por la FDA y la EMEA para la distribución de productos en EEUU, la Unión Europea o Japón, y por tanto no pueden exportar sus productos a estos mercados aún en el caso de que el producto tenga licencia de comercialización. Aun así, lo que es indudable es que la experiencia adquirida en el desarrollo y manufactura de estos productos podrá servirles en un futuro muy cercano como ventaja competitiva para entrar en alianzas con compañías europeas o americanas en el mercado global de los biogénicos (The Economist, 2010b).

Prueba de ello da el reciente acuerdo alcanzado entre Pfizer y Biocon, la mayor compañía de biomanufactura de la India. El objetivo de este acuerdo de colaboración será poner en el mercado tratamientos biosimilares de insulina (The Economist, 2010b). Mediante este acuerdo, Biocon diseñará y manufacturará los productos biosimilares, mientras que Pfizer se encargará exclusivamente de su marketing, dadas tanto su amplia experiencia y recursos financieros como las sinergías que puede obtener en el área de comercialización con otros productos de su portfolio.

### 3.4 Evolución del Modelo de Negocio de la Industria Biosimilar

Es de esperar que el modelo de negocio de los biogénicos evolucione a través de diferentes Fases, progresando desde una etapa inicial donde las ventas vendrán impulsadas por la diferenciación en la marca del producto a una etapa final donde el modelo de negocio se parecerá más a un modelo tradicional de industria genérica. El tiempo de esta transición dependerá de las características de un determinado mercado en particular, de su legislación, de su agencia regulatoria y de la cultura genérica de dicho mercado. Sin embargo, los agentes que pagan el coste de los medicamentos, ya bien sean públicos o privados, intentarán ejercer la presión necesaria para que esta transición se produzca tan rápido como sea posible.

**Figura 26: Previsión de la Evolución del Modelo de Negocio Biosimilar**



Este modelo de negocio tendrá consecuencias importantes para las compañías genéricas de base química, las cuales generalmente carecen tanto de experiencia comercial en áreas terapéuticas estratégicas como de una red global de visitadores médicos especializados, requerimientos esenciales para lanzar al mercado productos biosimilares en una fase inicial. Es por ello por lo que las alianzas entre las multinacionales farmacéuticas y sus hasta ahora rivales compañías de genéricos, como

la señalada en la Sección 3.3 entre Biocon y Pfizer, parecen la alternativa más factible para crear sinergías e introducirse de manera exitosa en la industria de los biogénicos.

Para conseguir optimizar los beneficios obtenidos por la industria biogénica, será vital entender cuáles serán los principales pilares desde los que debe impulsarse esta industria (ver Figura 26).

### *1) Estrategias de Marketing: Influencia en la Percepción del Mercado Biosimilar por los Profesionales de la Salud y el Consumidor*

Aunque hasta la fecha el debate de los biosimilares se ha enfocado primordialmente en las posibilidades tecnológicas de realizar una copia de un producto biotecnológico así como en su proceso regulatorio, una vez se logren superar estas dificultades el éxito de la industria dependerá de la capacidad que muestren los compuestos para ser aceptados primero por los profesionales de salud y las agencias regulatorias, y, segundo, por el propio consumidor. Como se ha comentado previamente en este Capítulo, será necesario el diseño de programas de ensayos clínicos tanto pre-comercialización como post-comercialización, así como estudios de fármaco vigilancia que demuestren que se cumplen todas las regulaciones de seguridad y eficiencia del medicamento. Será importante también adoptar una postura muy flexible con respecto a estos ensayos clínicos, adaptándose a los requerimientos de los agentes públicos o privados que sufraguen el coste de los medicamentos, así como a los médicos y asociaciones médicas con una fuerte influencia en la opinión pública.

### *2) Batalla Legal por la Propiedad Intelectual con las Compañías de Productos Biotecnológicos Innovadores*

La entrada de productos biosimilares en el mercado pone en riesgo la supervivencia de grandes compañías biotecnológicas como Amgen o Genentech, cuyas ingresos millonarios de sus blockbusters se verán ahora amenazados. Estas compañías no pondrán el camino fácil a la industria de biogénicos, y es de esperar una continua batalla legal así como lobbying con las agencias regulatorias para incrementar la protección de su propiedad intelectual. El desencadenamiento de esta batalla legal

traerá como consecuencia, en su etapa final, una guerra de precios cuyas características dependerán tanto del área terapéutica a tratar como de las políticas regulatorias de un mercado en particular.

### *3) Influencia sobre los Agentes que Sufragan el Coste de los Medicamentos*

La ausencia de sustitución directa de productos biológicos innovadores por productos biosimilares en la gran mayoría de los mercados, al menos en un futuro cercano, provocará que la introducción en el mercado de estos compuestos sea muy lenta. La mejor alternativa para incrementar esta velocidad de penetración será demostrar a los agentes que sufragan el coste de los medicamentos, bien sean públicos o privados, los ahorros que pueden lograr a través de la introducción de productos biosimilares. Para ello, las compañías de la industria biogénica deberán realizar numerosos tests de eficacia y seguridad de sus productos, informando puntualmente a los agentes de los resultados obtenidos con el objeto de mostrar el mayor grado de transparencia posible e influenciar así el cambio a la prescripción de productos biogénicos.

### *4) La Dependencia entre el Grado de Introducción de los Productos Biogénicos y su Área Terapéutica*

Existen diferentes factores contrapuestos que determinarán el grado de penetración de productos biosimilares en el mercado así como su demanda. Un ejemplo de estos factores contrapuestos se puede observar analizando el mercado de los anticuerpos monoclonales, compuestos biológicos que centrarán la atención de los Capítulos 4, 5 y 6 de esta Tesis. El alto precio de los tratamientos basados en anticuerpos monoclonales, unidos a su alta eficacia en muy diversas áreas terapéuticas (oncología, asma, artritis reumatoide..) hacen de estos productos innovadores un objetivo primordial para la industria biogénica (Gal, 2008). Sin embargo, la dificultad para mostrar comparabilidad será mayor dada la alta complejidad de estas moléculas con respecto a otros potenciales compuestos biosimilares (hormonas, factores de crecimiento, citoquinas...). Asimismo, la capacidad de la compañía biosimilar para ganar cuota de mercado siguiendo una estrategia de precios bajos se verá limitada como consecuencia de la inversión



realizada tanto en las pruebas de comparabilidad como en los costes asociados al complejo sistema de manufactura.

Con la existencia de tanta presión en la reducción de costes, la capacidad de la compañía manufacturera de productos biosimilares para alcanzar una posición de control de costes favorable vendrá marcada así por factores inherentes al proceso productivo tales como el correcto diseño del proceso de manufactura, la escala de producción o la eficiencia tanto en la expresión de proteína como en la etapa de purificación, pero también por otros factores como la selección de la tecnología adecuada y la óptima planificación de las etapas de operación. Un último factor clave para optimizar la rentabilidad de la inversión de una compañía de productos biosimilares será la localización de la planta, debiéndose evaluar el balance entre el acceso a recursos humanos lo suficientemente cualificados, la diferencia de costes en mano de obra e infraestructura y el soporte prestado por diferentes gobiernos al sector de la biomanufactura mediante beneficios fiscales. Dada la variabilidad en la rentabilidad de la inversión asociada a estas diferentes variables, el tema central de los Capítulos 4, 5 y 6 será el desarrollo de una herramienta que permitirá determinar las condiciones óptimos en lo que se refiere a selección de tecnología, selección de la estrategia operativa y localización que permitan maximizar económicamente el retorno de una planta de producción de anticuerpos biosimilares cuya capacidad de producción ha sido previamente definida.

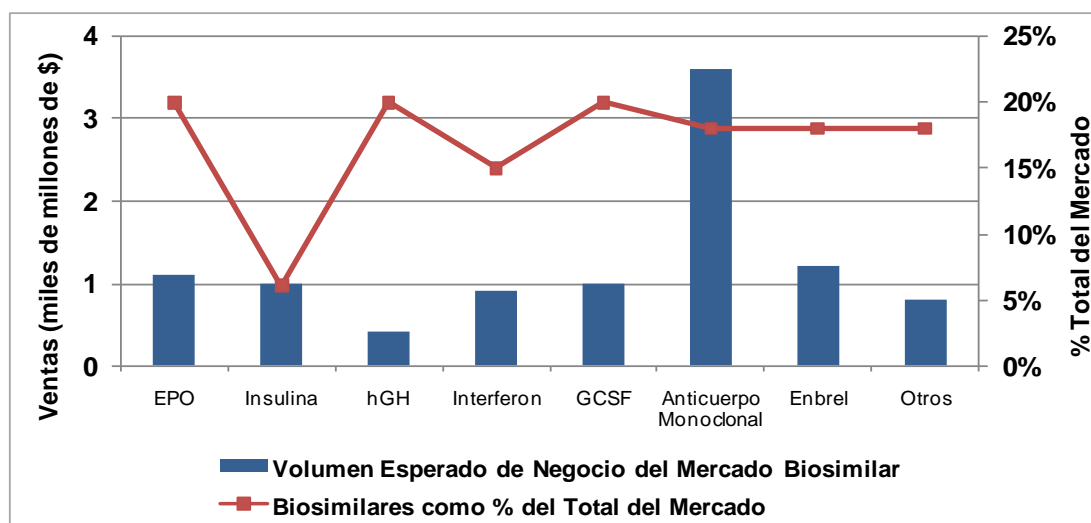
### **3.5 Oportunidades para Generar Valor a Partir del Modelo de Negocio Biosimilar**

El desarrollo de la industria biosimilar y la instauración de un nuevo modelo de negocio en la industria farmacéutica ofrecerá nuevos retos para las grandes multinacionales, al igual que ocurrió a finales de los años 90 con el boom biotecnológico y la generación de pequeñas start-ups que a día de hoy actúan como los puntos de generación de innovación en la industria biofarmacéutica. Este hecho supone a su vez una gran oportunidad para ciertos gobiernos que intentan reorientar y fortalecer su tejido industrial hacia sectores donde puedan capturar valor y generar puestos de trabajo mediante el diseño de políticas industriales adecuadas que soporten la generación de pequeñas compañías especializadas en un área específica de la cadena de valor de la

industria, como puede ser la biomanufactura de productos biosimilares. Un ejemplo de la implantación de este tipo de políticas industriales basadas en la introducción de beneficios fiscales para compañías de biomanufactura se puede ver en Singapur (Ernst & Young., 2010), y se estudiarán en más en detalle en el Capítulo 6.

Tal y como se ha mencionado en este Capítulo, la puesta en el mercado de un producto biogénico tendrá que venir avalado por unos estudios clínicos de comparabilidad, eficacia y toxicología de mayor complejidad que los necesarios para poner en el mercado una molécula genérica de base química. Una vez establecido el camino regulatorio para productos biosimilares en Europa, Japón y especialmente en EEUU, es de esperar un fuerte incremento en la demanda para la realización de ensayos clínicos de los compuestos biosimilares de todos aquellos anticuerpos monoclonales blockbusters, con el objeto de lanzar al mercado su versión biosimilar tan pronto como expiren sus patentes (Capgemini, 2010); (Frost & Sullivan, 2011). La Figura 27 muestra la cuota previsible de mercado de distintos productos biosimilares en el año 2015.

**Figura 27: Previsión de Demanda para el Mercado Biosimilar por Tipo de Producto y Cuota de Mercado en Términos de Valor para Productos Biosimilares Dentro de Cada Clase de Producto Biotecnológico, 2015**



Fuente: Capgemini (2010)

Sin embargo, esta demanda de productos biosimilares para la realización de ensayos clínicos presenta unas características muy concretas: la necesidad de manufacturar un producto complejo de una calidad máxima pero en unos volúmenes muy

pequeños. Dado los altos costes de manufactura, será clave para aquellas compañías que se dediquen a desarrollar y comercializar productos biosimilares la minimización de los costes asociados a su desarrollo clínico.

En la actualidad, las plantas destinadas a la producción comercial de anticuerpos monoclonales suelen estar equipadas con biorreactores que rondan los 15,000 - 20,000 Litros de capacidad (Levine, 2010), obteniéndose una media de unos 15-20 kg por lote de producción (Levine, 2010). Sin embargo, tal y como se demuestra en el Capítulo 4, la cantidad promedio para llevar a cabo unos ensayos clínicos de Fase I ronda los 200 gramos (Ransohoff, 2005). Por ello, las compañías dispuestas a llevar a cabo ensayos clínicos de Fase I de sus productos biosimilares intentarán establecer acuerdos con CMOs para la manufactura únicamente de la cantidad necesaria para llevar a cabo dichos ensayos, lo cual se podría conseguir con lotes de producción 100 veces más pequeños a los generados en plantas de producción comercial, lo que debería traer asociado una reducción en los costes de manufactura. Dado el auge del mercado biosimilar y esta necesidad de las compañías biosimilares de reducir costes en la etapa de desarrollo clínico, es fácil entender la aparición de pequeñas start-ups que actuarán como CMOs (Operadores de Manufactura Contractual) y que se enfocarán en la producción de pequeños lotes de anticuerpos monoclonales destinados a la realización de estudios clínicos de Fase I y test toxicológicos para el mercado biosimilar (Reuters, 2011).

Asimismo, existen otras fuerzas que van a impulsar la aparición de este modelo de negocio basado en la subcontratación de la biomanufactura de productos para ensayos clínicos de Fase I. Dado que no todas las compañías que se decidan a invertir en el desarrollo de productos biosimilares van a disponer del capital, la experiencia o el tiempo requerido para construir una planta de biomanufactura GMP donde puedan producir sus productos desarrollados en laboratorio, la externalización de las operaciones de biomanufactura y procesos de transferencia de tecnología a una CMO especializada se presenta como una opción que permitirá disminuir los costes de producción y mejorar la eficiencia del proceso de manufactura. Asimismo, la externalización de las actividades de manufactura también va a permitir reducir el tiempo necesario para poner el producto biosimilar en el mercado, dado que la construcción de una nueva planta y su validación para comenzar a producir podría ocasionar un retraso de varios años en el lanzamiento del producto.

## **CAPITULO 4**

### **Desarrollo de una Herramienta para la Selección de Tecnología, Estrategia de Operación y Localización de Planta**

#### **4.1 Introducción**

En el Capítulo 3 se ha detectado una nueva oportunidad de crear valor a partir del modelo de negocio de la industria biosimilar: el desarrollo de plantas de biomanufactura multiproducto para la producción de anticuerpos monoclonales biosimilares destinados a ensayos clínicos de Fase I. Para poder realizar una correcta evaluación de la inversión en este nicho de negocio, en los siguientes tres Capítulos se va a desarrollar una herramienta que ayude a aquellas compañías dispuestas a invertir en el sector a la toma de decisiones en lo referente a:

- Selección de la tecnología óptima para maximizar la rentabilidad de la inversión.
- Análisis y selección de la configuración operativa óptima de la planta de biomanufactura de anticuerpos monoclonales biosimilares.
- Determinación de la localización idónea de la planta para maximizar su rentabilidad en función del coste de capital, coste de mano de obra y de los incentivos fiscales concedidos a la industria biofarmacéutica por ciertos gobiernos (Reynolds, 2010).

En este Capítulo se llevará a cabo el primero de los objetivos mencionados aquí, es decir, el desarrollo de una herramienta que permitirá evaluar la tecnología óptima a implantar para maximizar el retorno de la inversión en este modelo de negocio.

Para ello se va a plantear un caso estudio basado en el diseño de una planta de manufactura de anticuerpos monoclonales biosimilares destinados a ensayos clínicos de Fase I. El principal objetivo será poder cuantificar económicamente el impacto de la innovación tecnológica en los procesos de biomanufactura. Para ello se van a comparar dos plantas con exactamente los mismos procesos de operación pero empleando tecnologías diferentes.

- 1) **Tecnología Convencional**, basada, como su propio nombre indica, en equipos industriales convencionales contruidos a partir de acero inoxidable.
- 2) **Tecnología Desechable Basada en Sistemas de un Solo Uso**, compuestos fundamentalmente por bolsas y tubos de material plástico que pueden ser desechados una vez se ha producido el cultivo celular o la fermentación en su interior. Esta tecnología, recientemente introducida en la industria de biomanufactura, no emplea tuberías y conexiones de acero inoxidable, evitando así su consecuente limpiado y esterilizado y minimizando el contacto entre los operarios y el biorreactor, y por tanto también la posibilidad de posibles contaminaciones entre lotes de producto consecutivos.

**Figura 28: Comparación entre Biorreactores de Tecnología Convencional frente a Biorreactores de Tecnología Desechable tipo Wave®**



Los proveedores de esta nueva tecnología aseguran que su introducción en planta no sólo disminuye el coste de capital, sino que también puede ayudar a mejorar otras

variables más difícilmente cuantificables como la operatividad en planta, su flexibilidad y la óptima utilización de espacio (XCellerex, 2007).

Sin embargo, cabe mencionar que estas tecnologías todavía no están bien establecidas en el mercado, debido tanto al alto coste de los equipos como especialmente de sus consumibles. Asimismo, desde un punto de vista más práctico, cabe decir que todavía existe cierta resistencia por parte de los directores de producción en las plantas de biomanufactura a introducir en procesos GMP equipos de una tecnología que todavía no está madura.

Existen en la bibliografía estudios que demuestran desde un punto de vista cualitativo las ventajas asociadas al empleo de equipos desechables en términos de reducción de tiempo de proceso y mano de obra e incremento de la flexibilidad de la planta (Sinclair & Monge, 2002). Sin embargo, con el desarrollo de esta Tesis se va a conseguir cuantificar en términos económicos el impacto que la introducción de estas tecnologías desechables tiene en estas tres variables.

### 4.2 Metodología

La metodología empleada para alcanzar los propósitos de este Capítulo está basada en el estudio y comparación de dos casos prácticos. Así, se ha llevado a cabo el diseño de dos plantas de biomanufactura con biorreactores de producción de 100 litros de capacidad, empleando en un caso tecnología convencional y tecnologías desechables en el otro. A partir de estos dos escenarios, y mediante el empleo de una nueva metodología basada en la planificación de los tiempos de operación en planta (metodología PTO), se va a lograr desarrollar una herramienta que permita seleccionar la tecnología óptima a emplear<sup>11</sup>.

Tal y cómo se ha mencionado en el Capítulo 3, la manufactura de los lotes de producción destinados tanto a ensayos clínicos de Fase I será una etapa clave para la especificación del proceso productivo de un anticuerpo monoclonal. Si los estudios de

---

<sup>11</sup>Las estancias de investigación llevadas a cabo durante la realización de esta Tesis en las instalaciones de Genentech España y Lonza Biologics Porriño han sido clave para poder conocer con detalle todos los procesos de operación industriales y poder subdividirlos así en unidades más pequeñas que serán posteriormente integradas mediante la metodología PTO.

Fase I son satisfactorios, se puede dar por hecho que tanto la línea celular empleada como el proceso de manufactura son adecuados para la manufactura del anticuerpo biosimilar que se empleará en las Fases II y III en búsqueda de la licencia de comercialización.

Los ensayos de Fase I se llevan a cabo, por un periodo aproximado de un año, en un número de 15 – 30 pacientes sanos (US Department of Health and Human Services, 2011b). Para la estimación de una dosis media anual estándar por paciente, se ha considerado una dosis típica en población adulta de Avastin (bevacizumab), anticuerpo monoclonal que se convertirá en el producto biofarmacéutico más vendido a nivel mundial en el año 2014 (IMS Health, 2009), y cuya copia del proceso productivo será pues el principal objetivo de muchas compañías biosimilares. La Tabla 2 muestra la estimación total de producto para llevar a cabo estudios clínicos de Fase I para Avastin a partir de dosis típicas en pacientes adultos.

**Tabla 2: Dosis Estándar por Paciente**

Producto	Dosis Típica por Paciente Adulto	Consumo Anual por Paciente	Población Típica (20-25 pacientes)
AVASTIN	5 mg/kg cada 2 semanas	9,1 g	182-227g

*Fuente: (Genentech, 2012)*

El diseño de la planta de producción de anticuerpos monoclonales biosimilares se basará por tanto en una demanda media por cliente de 200 gramos de producto<sup>12</sup> (ver Tabla 2).

#### **4.3 Evaluación Tecnológica en Procesos de Biomanufactura: Comparación con otras Fuentes Bibliográficas**

A continuación se va a realizar una evaluación económica de cada tecnología, teniendo en cuenta el coste de equipos, las necesidades de mano de obra y los costes de construcción y mantenimiento de la planta. En la bibliografía existen ya varios

<sup>12</sup> Asimismo, se ha verificado que esta demanda media de 200 gramos sería también una buena aproximación y suficiente para satisfacer la demanda de otros anticuerpos biosimilares de blockbusters como Herceptin, Enbrel o Humira.

publicaciones que, mediante el uso de diferentes metodologías, comparan ambas tecnologías (Farid, Washbrook, & Titchener-Hooker, 2008; Hodge, 2004). Sin embargo, todas estas publicaciones se basan en plantas de biomanufactura de mayor capacidad, normalmente empleando biorreactores de producción de al menos 1,000 L de capacidad. Además, dichas fuentes bibliográficas no tienen en consideración la posibilidad de subcontratar las actividades de preparación de medio y buffer a suministradores externos con el objeto de poder aumentar la flexibilidad en lo que se refiere a las necesidades de mano de obra en planta. Asimismo, estas publicaciones llevan a cabo sus estudios comparativos sin considerar la diferente planificación de las etapas de operación entre ambas tecnologías, sin detenerse así a analizar cuantitativamente el incremento de rentabilidad asociado a la mayor flexibilidad de operación que ofrecen las tecnologías desechables.

Para poder cuantificar el efecto de todos estos factores, la herramienta aquí desarrollada aplicará una metodología basada en la Planificación de Tiempos de Operación, a la que de aquí en adelante se va a denominar metodología PTO. El principal objetivo de esta metodología es analizar cada uno de los procesos o etapas de operación de la planta a partir de subunidades más simples y cuantificables en término de horas de proceso, para posteriormente integrar todas las subactividades de cada etapa de forma óptima minimizando así los tiempos totales de producción en plantas de biomanufactura de anticuerpos monoclonales multiproducto.

Tal y cómo se mostrará en la Secciones 4.7 y 4.8, las principales diferencias en el cálculo de PTOs vendrán determinadas por la ausencia de las etapas de lavado CIP y esterilización SIP en aquellos equipos de tecnología desechable. Asimismo, la subcontratación de medios de cultivo y buffers dará una ventaja competitiva en cuanto a planificación de tiempos de operación a la planta de tecnología desechable, ventaja que ahora podrá ser cuantificada económicamente mediante la metodología PTO.

### **4.4 Consideraciones y Estimaciones Iniciales**

Para llevar a cabo la evaluación económica de los dos procesos, ha sido necesario realizar las siguientes consideraciones en la estimación de costes:



- Los precios de equipos y consumibles se han obtenido principalmente a través de la consulta directa con suministradores.
- Los costes típicos de mano de obra se han obtenido de Ceglowski & Golub, 2007 y Kelly Services, 2010.

Las estancias de investigación en las compañías Genentech España y Lonza Biologics Porriño desarrolladas durante esta Tesis han permitido cumplimentar entrevistas con diferentes responsables de sección de la planta de producción (Rey, 2009) mediante las cuales se han podido verificar no sólo aquella información necesaria para evaluar las operaciones de esterilización, agua de planta, servicios y equipos de control de calidad, sino que también han permitido identificar aquellos costes que no son relevantes<sup>13</sup> para la evaluación económica de cada una de las tecnologías, así como dotar de una mayor robustez al análisis de PTOs.

### 4.4.1 Ciclos de Lavado CIP/SIP

Los equipos de tecnología convencional requerirán realizar operaciones de lavado y esterilizado mediante el empleo de ciclos CIP/SIP. Para la cuantificación de los costes asociados con los CIP/SIP, se ha considerado que un ciclo normal de CIP tiene una duración aproximada de una hora, empleando un volumen de lavado equivalente a tres veces el volumen del reactor lavado (Langer, 2007).

Dado que los ciclos de CIP incluyen ácidos y álcalis, se estima que su precio será 0.6 €/kg, más elevado por tanto que el de WFI, 0.5 €/kg (Farid et al., 2008). La esterilización puede ser llevada a cabo bien en autoclave (si el equipo a esterilizar es lo suficientemente pequeño) o a través de ciclos SIP (esterilización in situ). Dichas operaciones de esterilización tienen una duración de 1-1.5 horas (Langer, 2007). Para estimar el consumo de vapor es necesario determinar el calor necesario para calentar el acero inoxidable del equipo de 25°C a 125°C durante 15 minutos, así como la cantidad de calor necesario para mantener el equipo a 125°C durante el resto del ciclo SIP. El consumo de vapor del autoclave según especificaciones técnicas es de 200 kg por ciclo (Langer, 2007).

---

<sup>13</sup>Por ello, en este estudio se han despreciado por ejemplo los consumos eléctricos asociados a las operaciones de agitación de los biorreactores (las células mamíferas tienen pequeños requerimientos de oxígeno, siendo a su vez muy sensibles a las fuerzas de cizalla provocadas por la agitación).

Las operaciones de preparación de material tienen una duración media de 1.5 horas, y en ellas se realiza el cambio de filtros, el cambio de sondas de muestreo y la comprobación de tuberías antes de proceder con el ciclo de esterilización. Así, los equipos de tecnología convencional que requieren los ciclos CIP, la preparación del material y el ciclo de esterilización, necesitan aproximadamente 4 horas para llevar a cabo todas estas operaciones.

**La planta basada en tecnología convencional** necesitará también por tanto una unidad de generación de agua de calidad WFI (100 L/h) para cumplir con los requisitos de las operaciones de lavado y esterilización, así como con la preparación de cultivo celular y buffer.

Por el contrario, **la planta de producción basada en tecnología desechable** apenas tendrá necesidad alguna de realizar procesos de lavado, lo que sumado a la externalización de las actividades de preparación de medio de cultivo y buffer hará que sus necesidades de WFI sean tan pequeñas que realmente no necesite de una unidad propia de generación de WFI. Sin embargo, la planta con tecnología desechable necesitará recibir de un suministrador bolsas de buffer, medio de cultivo y agua de calidad WFI que puedan o bien emplearse directamente en proceso o bien almacenarse hasta que sean requeridas. Los precios de mercado para las bolsas de cultivo, buffer y WFI se han obtenido de (GE Healthcare, n.d.-a)

### 4.4.2 Costes de Infraestructura y Mantenimiento de la Planta

Los datos para estimar tanto los costes de construcción de la planta como los costes de mantenimiento de las diversas salas limpias de la planta en función de sus requerimientos de calidad de aire fueron proporcionados por la compañía *Morgan Professional Services*, y están basados en costes del Reino Unido. La consideración del Reino Unido como lugar de implantación de la planta será además muy útil para poder emplear los resultados obtenidos como base de partida para el estudio desarrollado en el Capítulo 6.

### 4.5 Diseño del Diagrama de Flujo del Proceso

A pesar de emplear equipos basados en diferente tecnología para realizar etapas del proceso productivo, el diagrama de flujo para ambas plantas será esencialmente el mismo. El diseño del diagrama de flujo tendrá que ser tan versátil y flexible como sea posible, para así poder hacer frente a las diferentes necesidades de los productos de cada uno de los clientes de la planta. El diagrama de flujo para ambas tecnologías se muestra en las Figuras A.1 y A.2. del Apéndice<sup>14</sup>.

### 4.6 Descripción del Proceso de Biomanufactura

Dado que el diagrama de flujo es básicamente el mismo para las dos tecnologías, se presenta una descripción general de cada una de las etapas del proceso de biomanufactura, comparándose para cada etapa la diferente planificación de tiempos de operación en función de la tecnología empleada y del coste de los equipos.

### 4.7 Procesos de Cultivo Celular

Los procesos de cultivo celular pueden dividirse en cuatro etapas diferentes:

- 1) Preparación de medio de cultivo (sólo para tecnología convencional).
- 2) Descongelación y tren de cultivos de siembra en serie.
- 3) Cultivos de inoculación en serie.
- 4) Cultivos de producción.

El objetivo fundamental de la etapa de cultivo celular es expandir los 10 ml de volumen de cultivo celular proporcionados por el cliente en una ampolla en estado de congelación hasta los 100 litros de cultivo celular necesarios en la etapa de producción por cada lote de producto manufacturado, a la vez que se seleccionan aquellas células que contienen la transfección y se garantizan unas condiciones óptimas de viabilidad celular.

---

<sup>14</sup> Este capítulo se complementa con numerosos datos técnicos que se recogen en el Apéndice.

A continuación se muestra una comparación entre tecnologías tanto para la planificación de tiempos de operación para esta etapa como para los costes de equipos, consumibles y operaciones de lavado y esterilización.

#### 4.7.1 Preparación de Medio de Cultivo (M-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)

La preparación del medio de cultivo sólo tendrá lugar en **la planta de tecnología convencional**. El propósito de esta etapa será suministrar al área de cultivo celular un medio de la calidad requerida. Tal y como se ha mencionado en la Sección 4.4, la planta con tecnología desechable va a comprar el medio en bolsas ya preparadas para introducir a proceso de suministradores externos.

La planificación de las operaciones de preparación de medio debe ser diseñada para evitar tiempos muertos y retrasos en la planificación del área de cultivos celulares.

La preparación de medio deberá llevarse a cabo siguiendo procedimientos GMP, minimizando así el riesgo de introducción de agentes contaminantes. Se asume por tanto que el medio se realizará con agua WFI, y que se hará su sanitización mediante filtración estéril previamente a su transferencia a bolsas listas tanto para entrar directamente a proceso como para su almacenaje.

A continuación se muestra el tiempo total necesario para la preparación del medio de cultivo junto con la estimación de costes asociados a esta etapa para cada tecnología.

**Figura 29: PTOs Etapa Preparación de Medio de Cultivo**

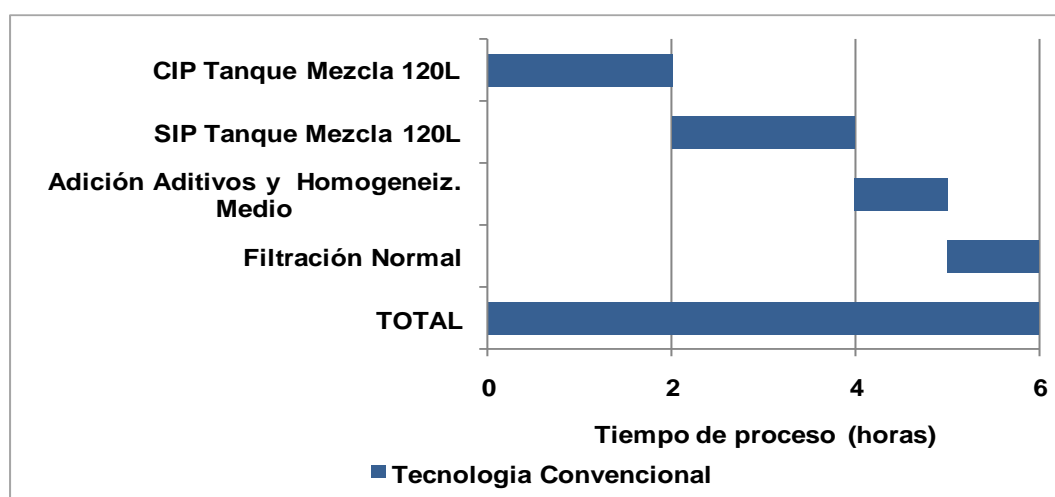


Figura 30: Coste de Equipos para la Preparación de Medio

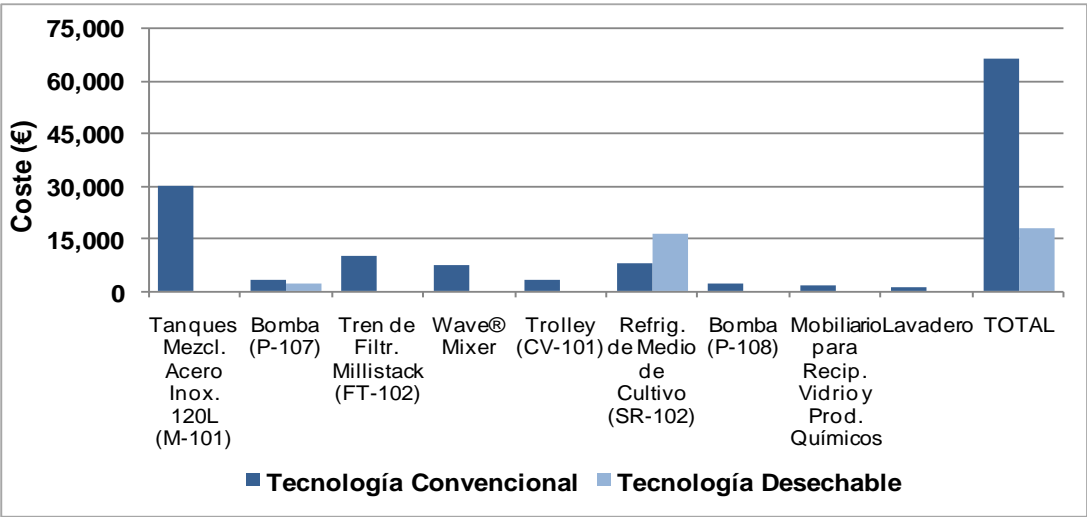
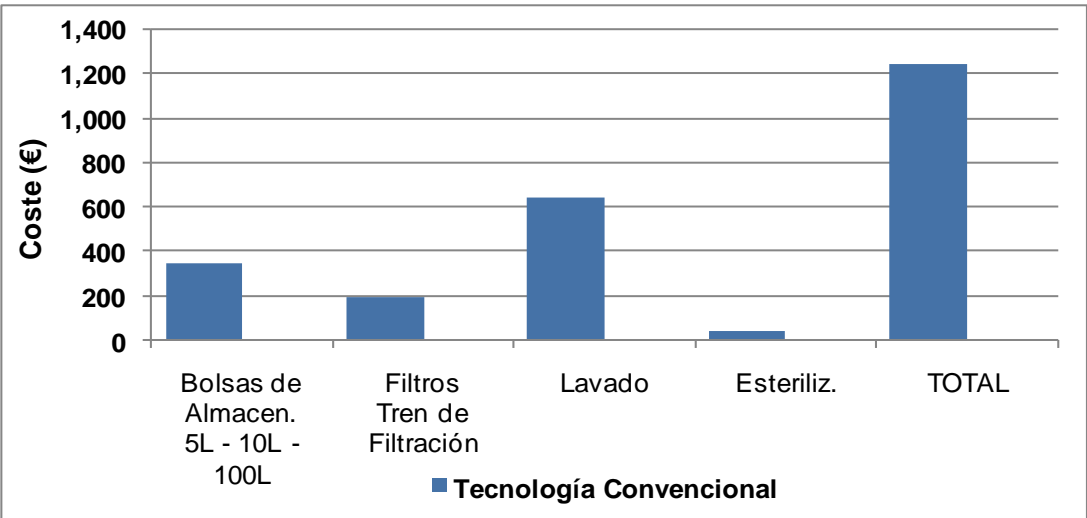


Figura 31: Coste de Consumibles por Lote de Producción para la Preparación de Medio



4.7.2 Descongelación y Cultivos de Siembra en Serie (SF-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)

Los viales de 10 mL del banco de cultivo celular se almacenan en termos Dewars de nitrógeno líquido siguiendo los protocolos GMP hasta que se requiere su entrada en proceso. Para comenzar el proceso de producción, se lleva a cabo la descongelación controlada de uno de estos viales de 10 mL en campana de flujo laminar,

transvasándose su contenido a un matraz de 50 mL de capacidad con medio de cultivo fresco, manteniéndose dicho matraz en un incubador agitado. Una vez que se incrementa la densidad celular en el matraz de 50 mL, se realizan respectivos trasvases, primero a matraces de 300 mL y posteriormente a matraces de 1L conteniendo medio fresco. Mediante estos trasvases se intenta proporcionar todos aquellos nutrientes necesarios para que el cultivo prolifere e incremente su densidad celular. Generalmente, estos cultivos emplearán medio selectivo con el objetivo de amplificar sólo aquellas células de la ampolla original que son hibridomas y contienen la inserción del gen humano que codificará el anticuerpo deseado. Los cultivos celulares en los matraces de 300 mL y 1L duran típicamente dos días, aunque puede depender de las especificaciones del cliente que desea obtener el producto para sus ensayos clínicos. La serie de cultivos de siembra debe mantenerse siempre en Fase de crecimiento celular y con una alta viabilidad celular.

Para evitar una nueva descongelación por cada lote de producto, y con el objeto de hacer más eficiente la etapa de inoculación, se pueden desarrollar subcultivos celulares. Así, los cultivos de siembra iniciales de 50 mL se mantienen en continuos subcultivos durante todo el proceso productivo. Por tanto, para estimar la PTO de la etapa de cultivos de siembra en serie, se necesitará simplemente considerar el tiempo empleado por los cultivos de 300 mL y de 1L, dado que, una vez que se produce el primer lote de producto, el tiempo requerido para llevar a cabo los subcultivos de 50 mL no afectará al tiempo total de proceso<sup>15</sup>.

A continuación se muestra el procedimiento para calcular la PTO de esta etapa, así como una comparación entre tecnologías en lo que se refiere a costes de equipos, consumibles y operaciones de lavado y esterilización (Figuras 32-34).

---

<sup>15</sup> Sin embargo, con el objeto de calcular el tiempo total requerido para producir un determinado producto, se han de añadir 60 horas para tener en consideración las etapas de descongelación y el primer cultivo del matraz agitado de 50 mL.

Figura 32: Comparación de PTOs para la Etapa de Cultivos de Siembra en Serie

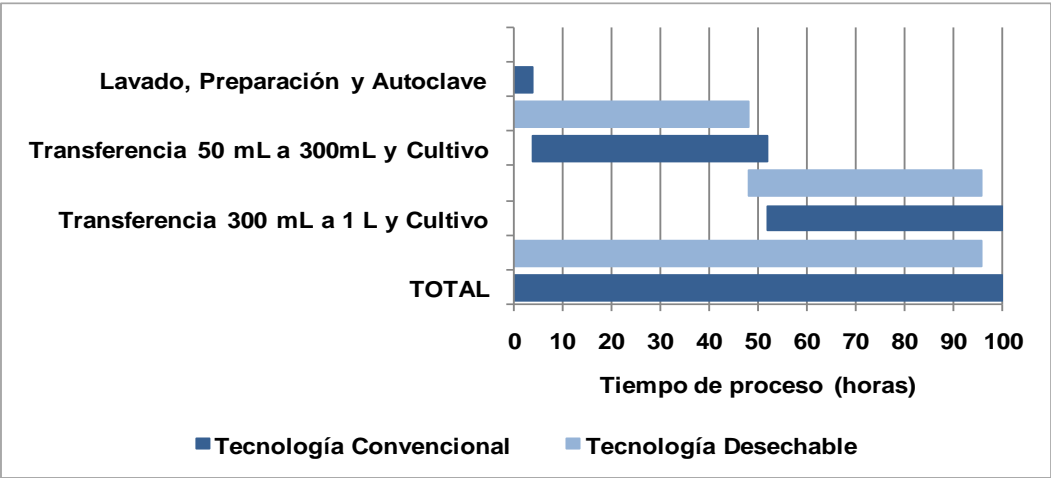


Figura 33: Costes de Equipos para la Etapa de Cultivos de Siembra en Serie

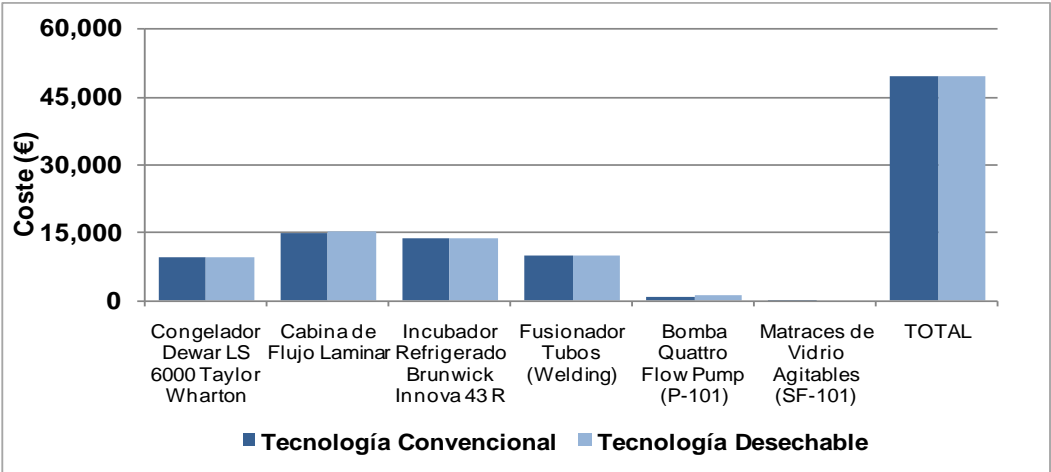
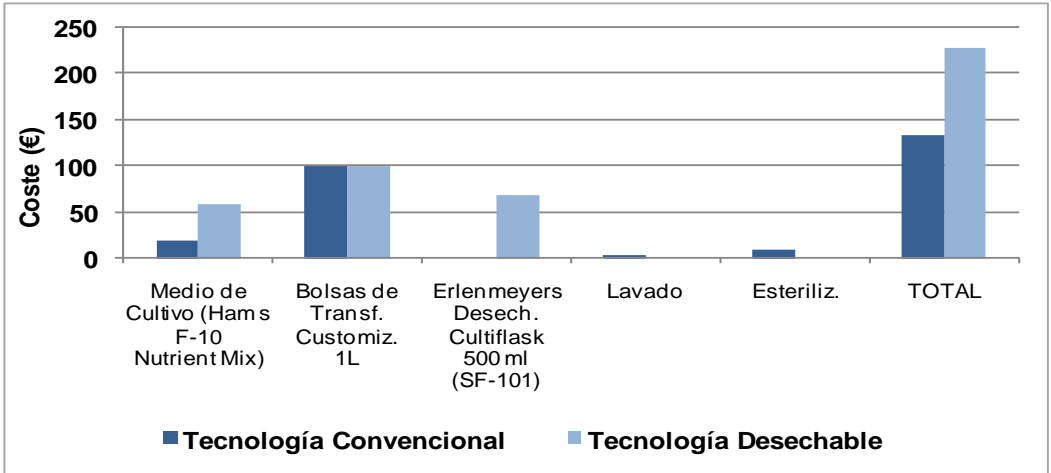


Figura 34: Coste de Consumibles por Lote de Producción para la Etapa de Cultivos en Serie

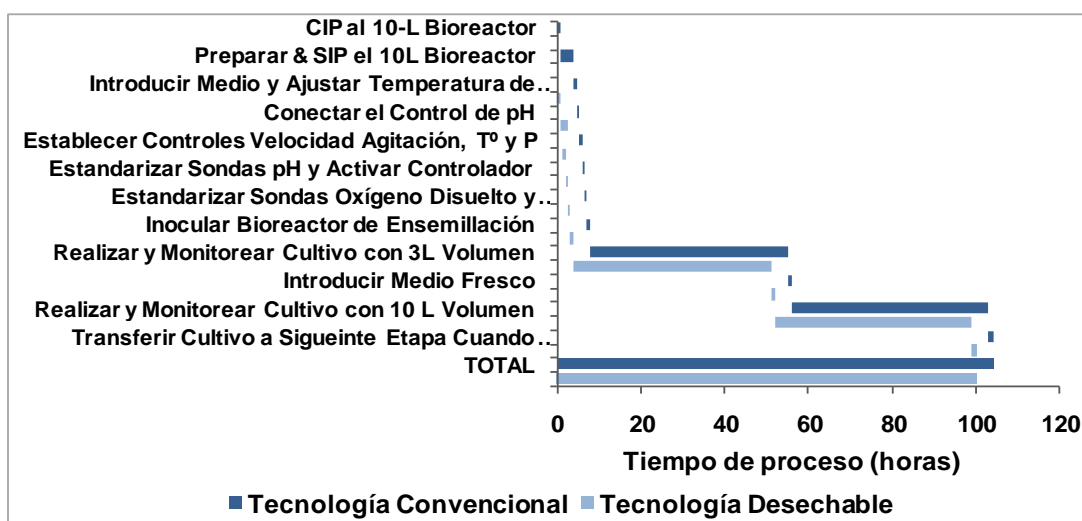


### 4.7.3 Cultivos de Inoculación en Serie (R-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)

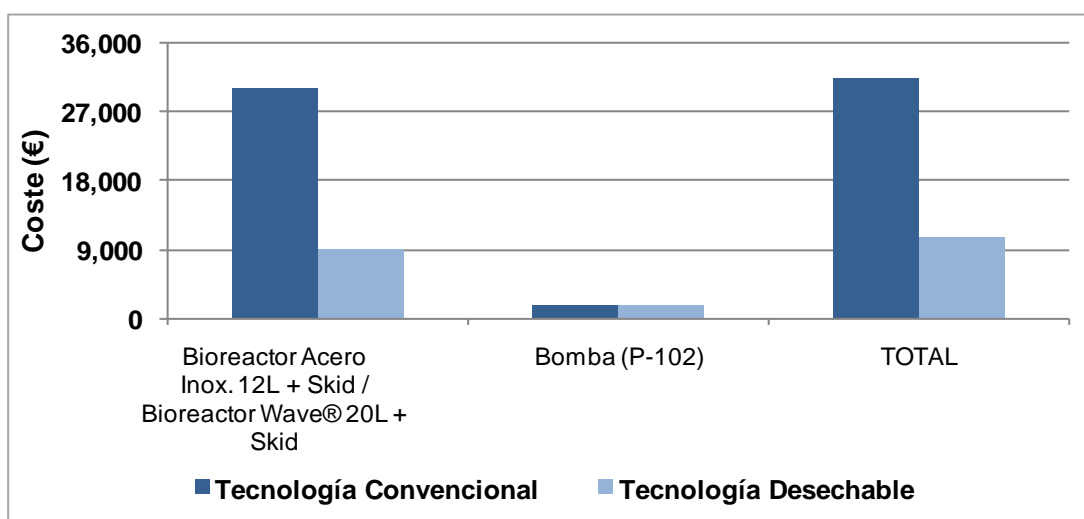
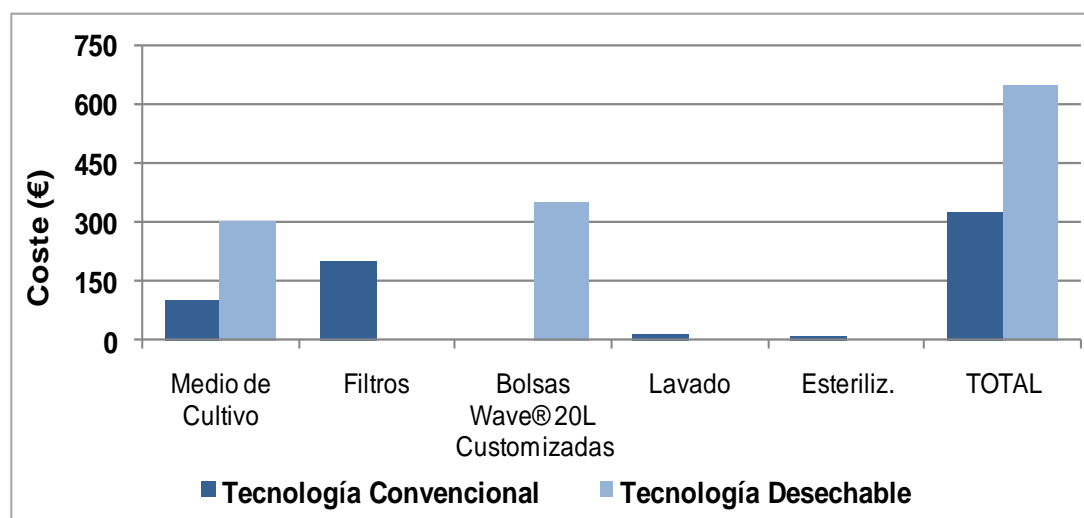
El objeto de la serie de cultivos de inóculo es expandir el cultivo celular proveniente de la etapa de siembra bajo condiciones controladas de temperatura y pH, asegurando una Fase de crecimiento exponencial y de alta viabilidad. En este caso, se empleará un medio de cultivo no selectivo, con el objetivo de lavar así el medio de cultivo selectivo proveniente de los cultivos de siembra, que podría tanto provocar una disminución en la viabilidad del cultivo como reducir su velocidad de crecimiento. En esta etapa puede tener lugar la adición de nutrientes si la concentración de ellos cae por debajo de ciertos límites establecidos de antemano por el cliente.

El tren de inoculación se ha diseñado empleando un biorreactor de 10 L de volumen de trabajo. Primero, se preparará dicho biorreactor para operar con un cultivo de 3 L, y, una vez que se ralentiza el crecimiento celular debido a la falta de nutrientes, se añadirá medio fresco al biorreactor hasta que se alcanza su máxima capacidad de trabajo (10 L), originando así un segundo cultivo dentro del mismo biorreactor. Todo este proceso en el tren de inoculación tiene una duración de unos 4 días. A continuación se muestra la PTO del proceso para ambas tecnologías, así como una comparación entre costes de equipos, consumibles y operaciones de lavado y esterilización.

**Figura 35: Comparación de PTOs para la Etapa de Inoculación**





**Figura 36: Coste de Equipos para la Etapa de Cultivos de Inoculación****Figura 37: Costes de Consumibles por Lote de Producción para la Etapa de Cultivos de Inoculación**

#### 4.7.4 Etapas de Producción (R-103) y Centrifugación (CF-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)

El cultivo presente en el biorreactor de 10 L en la etapa de inoculación se empleará ahora para inocular el biorreactor de 100 L<sup>16</sup> de la etapa de producción. El propósito del cultivo de producción no será otro que obtener la expresión del anticuerpo monoclonal deseado. Para ello, será necesario modificar los valores de pH y temperatura del cultivo

<sup>16</sup>Biorreactor agitado de 120 L de volumen real para tecnología convencional y bioreactor de 200 L Wave® para tecnología desechable.

con respecto a aquellos parámetros en los que se mantenía el cultivo en las etapas de siembra e inoculación, donde el principal objetivo no era otro que el crecimiento del cultivo, con el objetivo de modificar el metabolismo celular e incentivar así la producción de proteína. Al igual que ocurría en la etapa de inoculación, se realizarán también adiciones de nutrientes durante esta etapa con el objeto de evitar la caída de la concentración de nutrientes por debajo de valores que pongan en peligro la viabilidad del cultivo.

Los perfiles de viabilidad y crecimiento celular deberán ser controlados de forma muy precisa con el objeto de optimizar el título<sup>17</sup> de anticuerpo producido. Los cultivos celulares se mantienen entre 11 y 18 días en esta etapa, y dado que en esta Fase inicial de desarrollo de proceso todavía no se ha optimizado ni la composición del medio de cultivo ni la magnitud del cambio de temperatura de cultivo que maximiza la productividad celular, se van a asumir unos títulos típicos de 1,1 g/L acorde a la bibliografía (Zhu, Chen, Carmona, & O'Brien, 2008).

Una vez el cultivo ha concluido, se realiza la operación de separación de las células y restos celulares todavía presentes en el medio mediante el empleo de una centrifuga y un tren de filtración. El sobrenadante de este proceso de separación es recogido y transvasado a la etapa de purificación. El rendimiento típico de esta etapa de separación es de un 95% (Langer, 2007), con lo que el título medio del pool que sale de la centrifuga se reducirá a 1,05 g/l.

$$\text{Título del Cultivo} = 1,10 \text{ g/l} \cdot 0,95 = 1,05 \text{ g/l}$$

A continuación se muestra el PTO para las etapas de producción y centrifugación, así como los costes de equipos y consumibles para cada una de estas etapas (Figuras 38-41).

---

<sup>17</sup> La concentración de anticuerpo monoclonal en gramos por litro de medio se denomina *título* del cultivo en la jerga industrial.

Figura 38: Comparación de PTOs para la Etapa de Cultivos de Producción

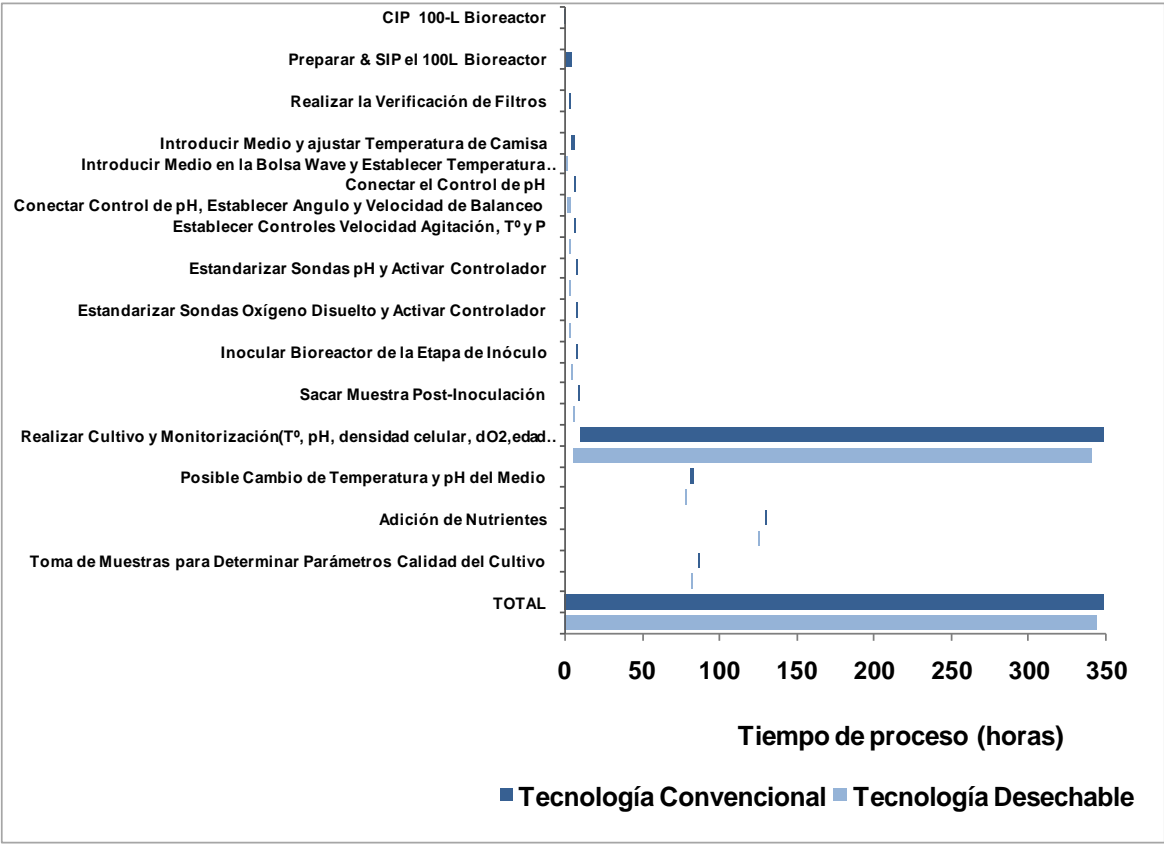


Figura 39: Comparación de PTOs para la Etapa de Centrifugación

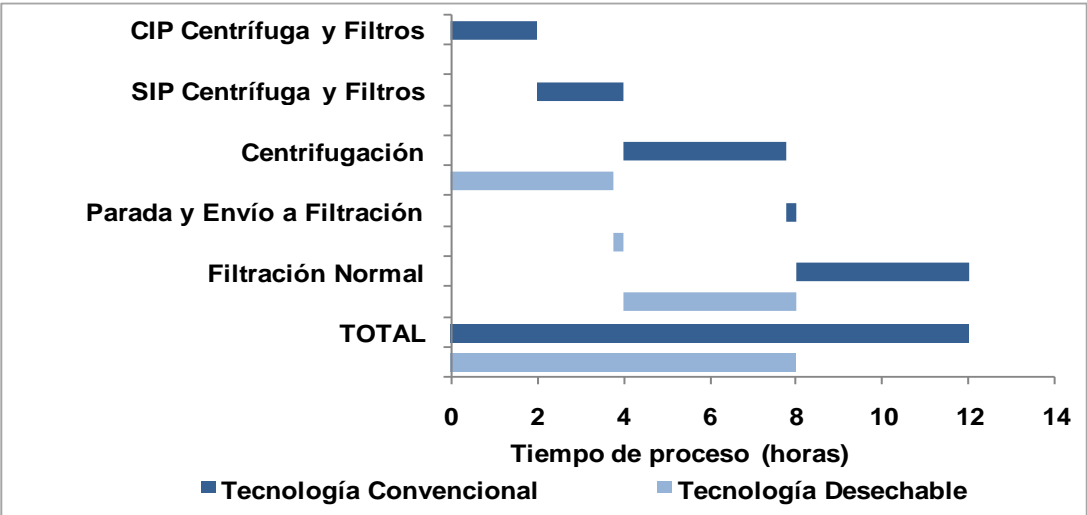


Figura 40: Coste de Equipos para las Etapas de Producción y Centrifugación

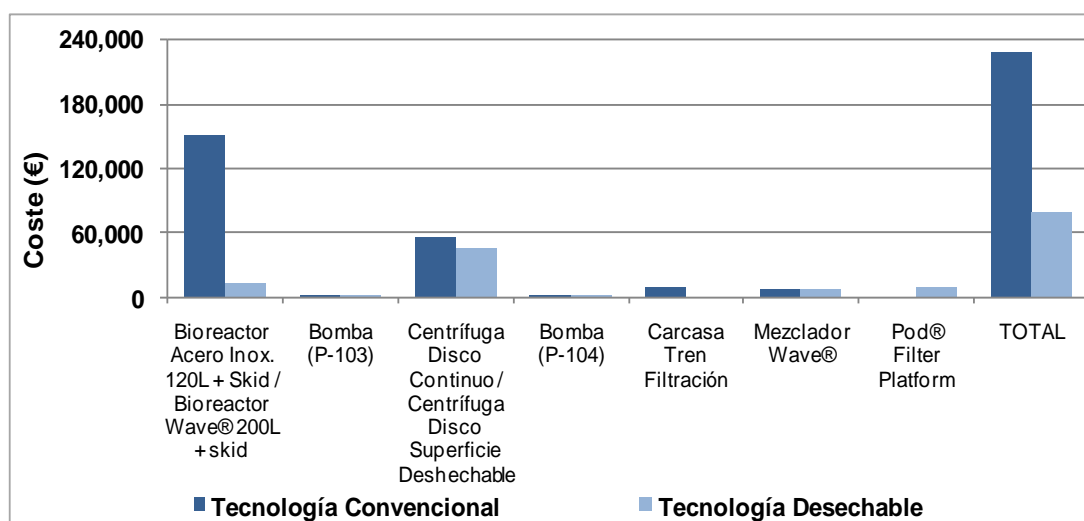
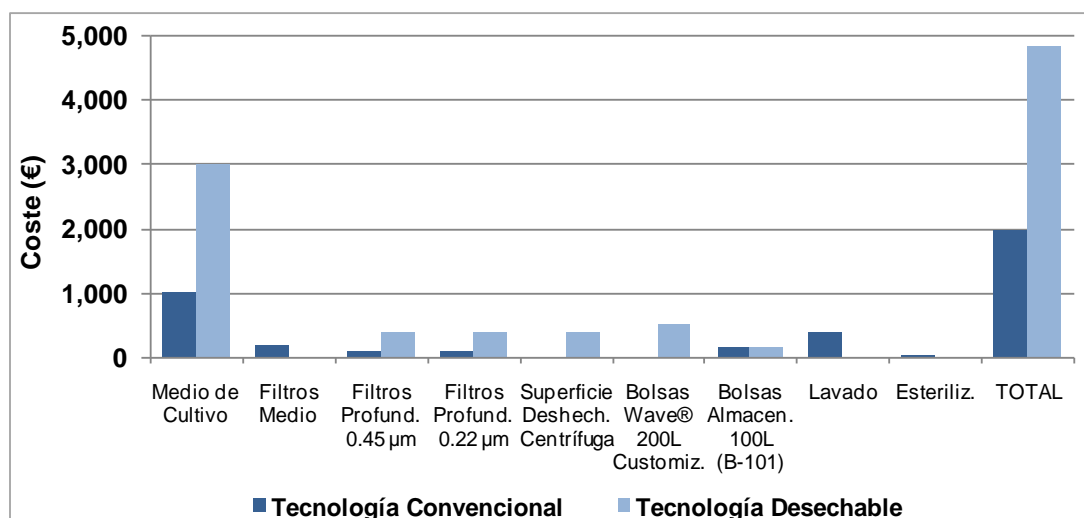


Figura 41: Coste de Consumibles por Lote de Producción para las Etapas de Producción y Centrifugación



## 4.8 Procesos de Purificación

Los procesos de purificación se pueden subdividir en 4 etapas diferentes:

- 1) Preparación de tampones (sólo para tecnología convencional).
- 2) Cromatografía de afinidad e inactivación viral.
- 3) Cromatografía de intercambio aniónico.

### 4) Cromatografía de intercambio catiónico y filtración normal.

El conjunto de estas 4 etapas tiene como objetivo la purificación del pool de los cultivos provenientes de la etapa de producción hasta obtener una solución del anticuerpo monoclonal de calidad GMP. Esta solución de anticuerpo obtenida en planta tendrá simplemente que ser formulada en la concentración deseada por el cliente en sus propias instalaciones para empezar de inmediato los ensayos clínicos de Fase I.

#### **4.8.1 Preparación de Tampón (M-102) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)**

El propósito de la preparación de tampón será alimentar los procesos de purificación con la cantidad de solución necesaria para llevar a cabo cada una de sus diferentes etapas. Estas soluciones se realizarán mediante procedimientos GMP, minimizando la introducción de potenciales agentes contaminantes y asegurando así la máxima calidad de la solución final. Para la preparación de dichos tampones, se empleará agua de calidad WFI. Del mismo modo que ocurre para la preparación de medio de cultivo, la preparación de tampón se usará solamente en la planta convencional. Es muy importante no infradimensionar las necesidades de refrigeración de la planta, dado que la posibilidad de almacenamiento de un alto número de bolsas de diferentes tampones permite integrar de forma óptima las operaciones de proceso de la planta (ver Capítulo 5). De esta manera se evitará la posible formación de cuellos de botella debido a la preparación de tampón<sup>18</sup>. En las Figuras 42-44 se muestran diferentes datos de esta etapa de preparación del tampón.

---

<sup>18</sup> Usualmente, los tampones pueden ser almacenados durante al menos 30 días si están en condiciones de almacenamiento apropiadas. Sin embargo, el medio de cultivo solo puede ser almacenado por unos días dado el mayor riesgo de contaminación biológica asociado con su alta concentración en nutrientes.

Figura 42: PTO para la Preparación de Tampón

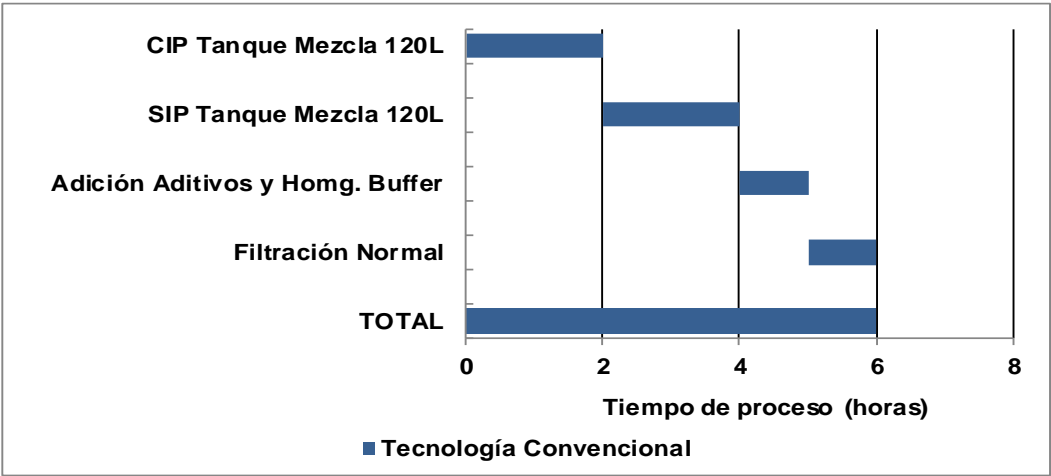


Figura 43: Coste de Equipos para la Preparación de Tampón

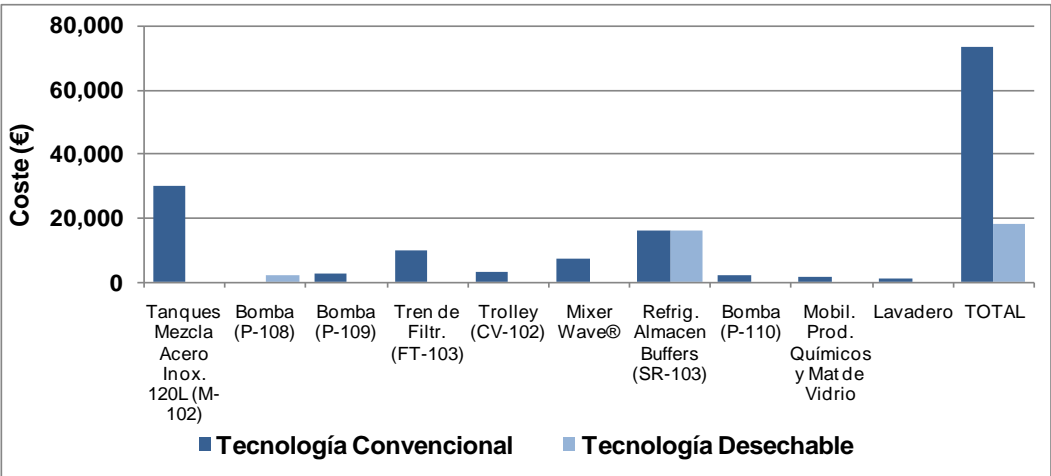
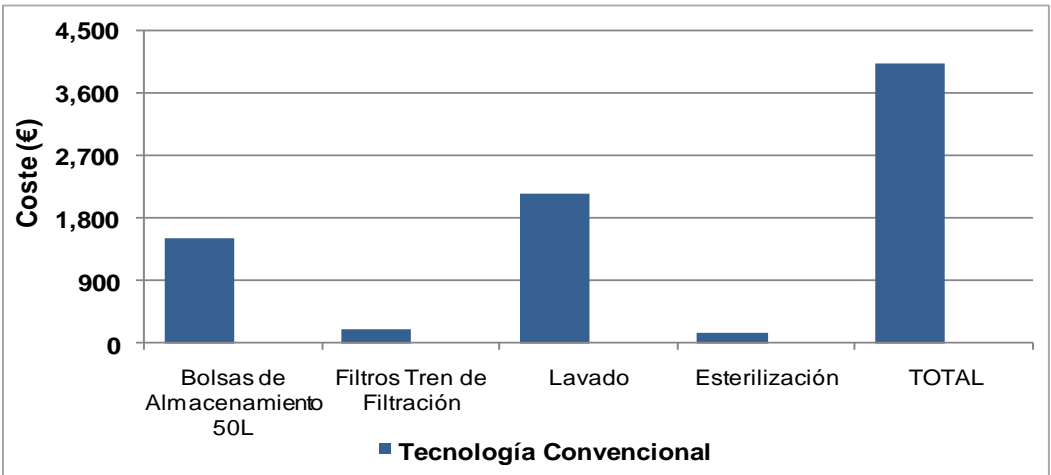


Figura 44: Coste de Consumibles por Lote de Producción para la Preparación de Tampón



### 4.8.2 Cromatografía de Afinidad (C-101) e Inactivación Viral (VI-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)

La cromatografía de afinidad es la etapa de purificación más específica del proceso de purificación. La corriente de salida puede alcanzar una pureza de hasta un 95-99% en el anticuerpo deseado (Langer, 2007). Mediante la cromatografía de afinidad se eliminarán restos celulares presentes en el pool. Asimismo, el bajo pH alcanzado a la salida de la columna ( $\text{pH} \approx 3$ ) ayudará a desactivar posibles virus presentes en el pool.

La resina seleccionada para el análisis económico de la instalación será la más comúnmente usada en la industria biofarmacéutica: Proteína A. Esta resina se caracteriza por su enlace específico y reversible con el anticuerpo. Así, cuando se hace pasar el clarificado proveniente de la etapa de centrifugación a través de la columna, la gran mayoría de los solutos pasan a través de ella sin quedar retenidos. Esta operación se lleva a cabo a temperatura ambiente. El tipo de Proteína A empleado es específico para cada uno de los productos que se produzcan en la planta. Sin embargo, para llevar a cabo la evaluación de costes de la planta, se asume que los diferentes anticuerpos a sintetizar emplearán una matriz de características y coste similar a Mabselect® (GE Healthcare, n.d.-b), la cual es el líder en ventas del mercado por su óptima relación entre capacidad de retención, máximo número de ciclos de empleo y precio.

Todos los sistemas cromatográficos en planta están controlados empleando una estación de control AKTA Pilot® (GE Healthcare, n.d.-a). Las columnas de tecnología desechable vienen ya prediseñadas por el suministrador, seleccionándose aquella que presenta unas características más similares con el diseño realizado para la columna de tecnología convencional<sup>19</sup>. Así, el PTO y el consumo de tampón de las columnas desechables se considerarán similares a las de las columnas convencionales. El análisis de PTOs, así como los consumos de tampón y la comparación global de costes entre ambas tecnologías para esta etapa, se muestra a continuación (Figuras 45-47):

---

<sup>19</sup> Los principales parámetros de diseño calculados para la columna de tecnología convencional se recogen en el apéndice.

Figura 45: Comparación de PTOs para la Etapa de Cromatografía de Afinidad

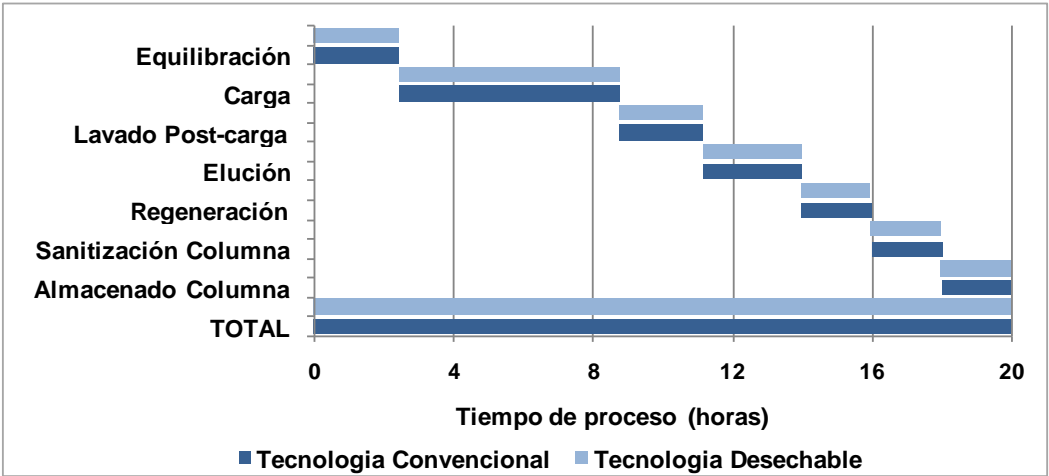


Figura 46: Coste de Equipos para la Etapa de Cromatografía de Afinidad

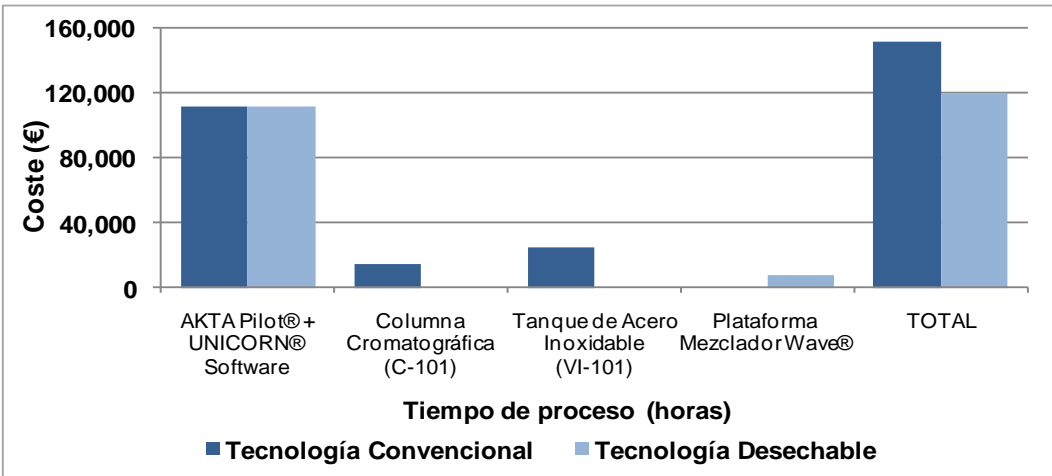
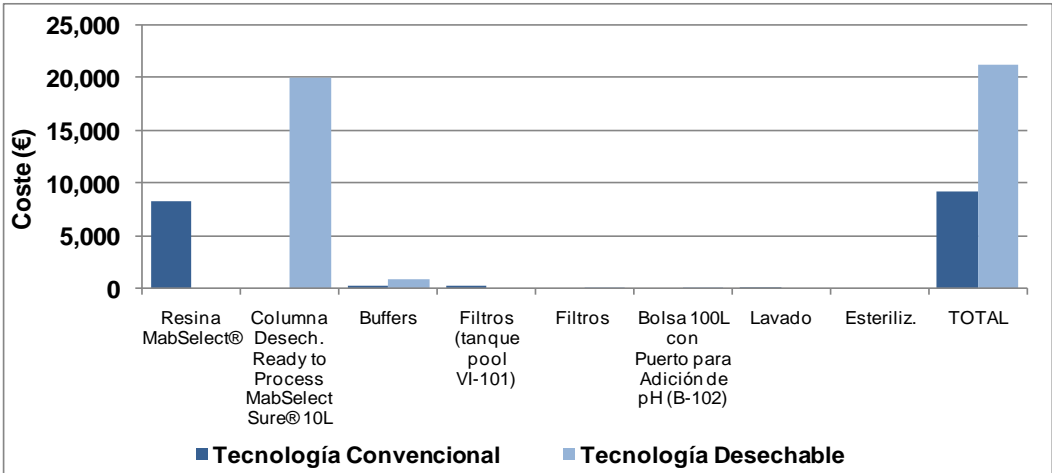


Figura 47: Coste de Consumibles por Lote de Producción para la Etapa de Cromatografía de Afinidad





Empleando como base el análisis de PTO, considerando que el producto eluye durante los tres primeros volúmenes de columna (CV) y empleando un rendimiento típico de un 95% para columnas de afinidad (American Society of Mechanical Engineers, 2007), se puede calcular el volumen de eluato transferido a la etapa de desactivación de virus (homogenización del eluato a pH  $\approx$  3 durante 60 minutos), así como la concentración de anticuerpo en esta corriente.

$$\text{Volumen de Eluato} = 3CV \cdot 6.3 \text{ l/CV} \cdot 1 \text{ ciclo} = 18.8 \text{ l}$$

$$\text{Concentraci3n Pool Crom. Afinidad} = \frac{100 \text{ l} \cdot 1.05 \text{ g anticuerpo / l} \cdot 0.95}{18.8 \text{ l}} = 5.3 \text{ g / l}$$

#### 4.8.3 Cromatografía de Intercambio Aniónico (C-102) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)

El objetivo de esta cromatografía es la reducción de la presencia de pequeños restos celulares, ADN, proteína A y virus. En este caso, se trabaja en unas condiciones de pH del clarificado de proteína A óptimas para maximizar el enlace de los contaminantes a la resina, purificando así el clarificado a su paso por la columna. Esta operación se lleva a cabo a temperatura ambiente. Siguiendo la misma metodología empleada para la columna de afinidad, se ha seleccionado una resina muy común en procesos de purificación de anticuerpos monoclonales para llevar a cabo tanto el diseño de la columna de tecnología convencional como la estimación de sus costes, Q-Sepharosa (GE Healthcare, 2010). Los parámetros de diseño de la columna de intercambio aniónico de tecnología convencional y los consumos de tampón se recogen en el Apéndice, mientras que el análisis de PTO y la evaluación de costes para esta etapa del proceso se muestran a continuación.

Figura 48: Comparación de PTOs para la Etapa de Cromatografía de Intercambio Aniónico

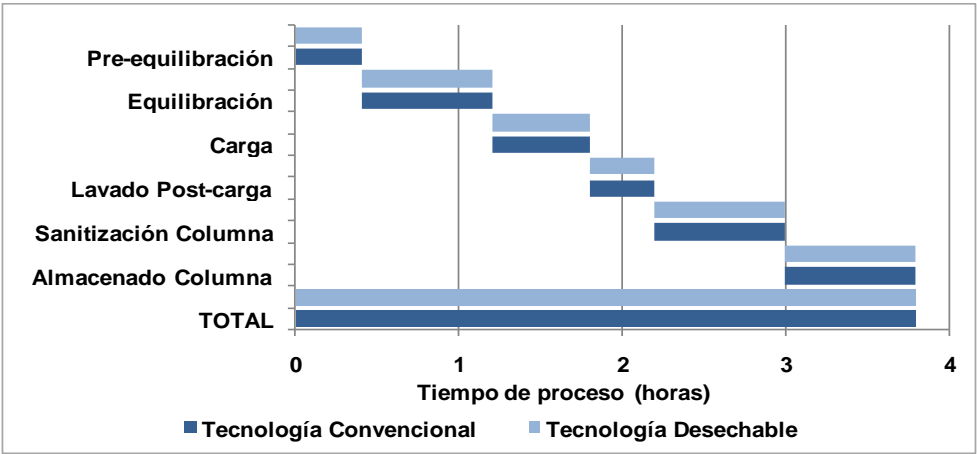


Figura 49: Coste de Equipos para la Etapa de Cromatografía de Intercambio Aniónico

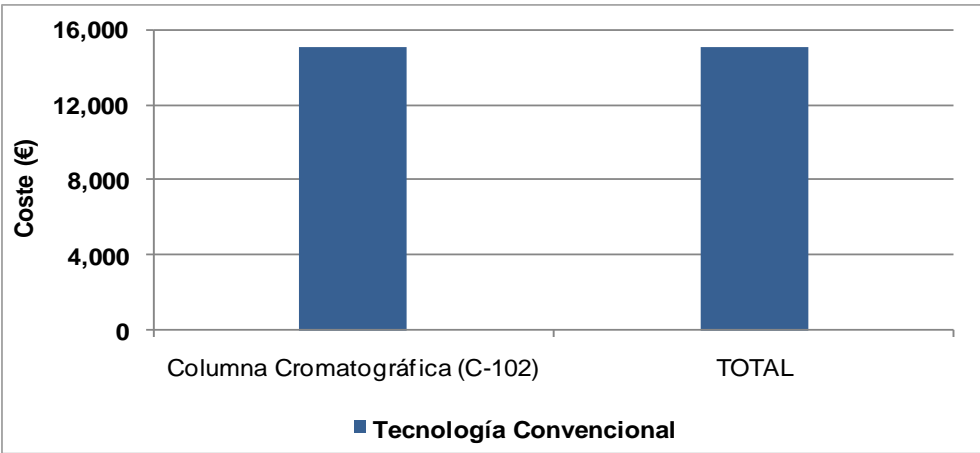
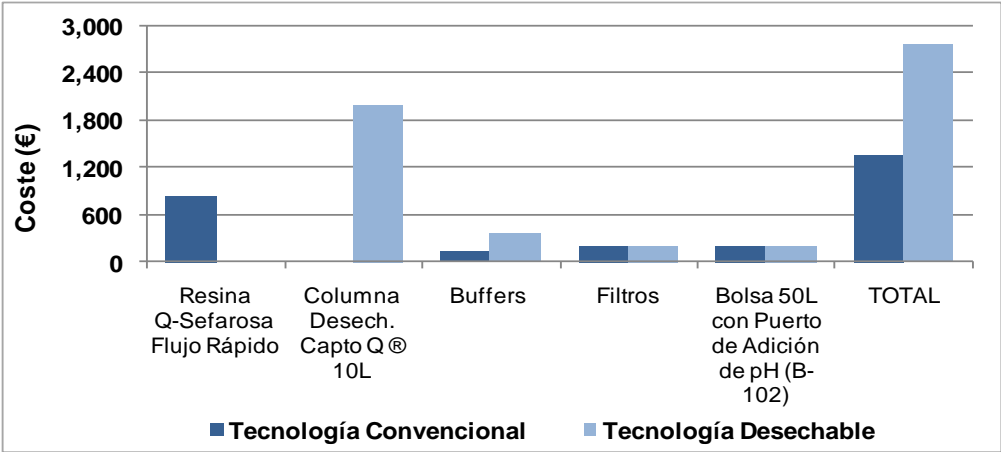


Figura 50: Coste de Consumibles para la Etapa de Cromatografía de Intercambio Aniónico



Como resultado de esta etapa de purificación, el volumen de carga procedente de la cromatografía de afinidad (18.8 L con un título de 3.8 g/L, ver Sección 4.8.2) se diluirá con dos volúmenes de columna de lavado post-carga. Así, asumiendo un rendimiento de un 95% para esta etapa (American Society of Mechanical Engineers, 2007), es posible determinar la concentración del pool que alimentará el siguiente paso en el proceso de purificación, la cromatografía de intercambio catiónico:

$$\text{Volumen total elauto} = 5CV \cdot 6.3 \text{ l} / CV \cdot 1\text{ciclo} = 31.5\text{l}$$

$$\text{Concentración Pool Crom. Aniónica} = \frac{18.8\text{l} \cdot 5.3 \text{ g anticuerpo} / \text{l} \cdot 0.95}{31.5 \text{ l}} = 3.0 \text{ g} / \text{l}$$

#### 4.8.4 Cromatografía de Intercambio Catiónico (C-103) y Filtración Viral (VF-101) (ver Figuras A.1 y A.2 del Apéndice)

La cromatografía de intercambio catiónico es la etapa final del proceso de purificación. Su función es la de eliminar la posible presencia de restos celulares (proteínas, ADN), incrementando la pureza del clarificado que sale de la columna aniónica. Esta operación se lleva a cabo también a temperatura ambiente. En este caso, se seleccionará la matriz de CM Sepharosa Fast Flow (GE Healthcare, 2010) para llevar a cabo el diseño de la columna de tecnología convencional así como la evaluación de costes para esta etapa.

El clarificado procedente de la cromatografía de intercambio catiónico se filtrará posteriormente en flujo normal con el objetivo de asegurar la total eliminación de virus en el producto final. Se realizará un test de filtros previamente y posteriormente a la filtración viral empleando para ello agua WFI. Por último, el producto final se almacena en bolsas, en refrigeradores especialmente diseñados para dicha función (evitando así posible contaminación cruzada). De esta forma estará listo para la entrega al cliente que lo formulará según el plan a seguir en los estudios clínicos de Fase I. A continuación se muestran los parámetros de diseño de la columna de intercambio catiónico convencional, los PTOs, consumos de tampón y la evaluación de costes de esta etapa (Figuras 51-53).

Figura 51: Comparación de PTOs para la Etapa de Cromatografía de Intercambio Catiónico y Filtración Viral

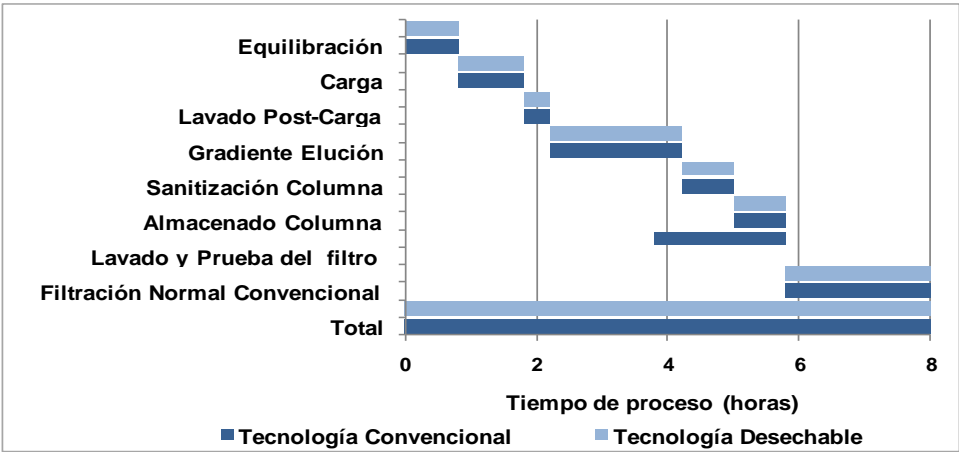


Figura 52: Coste de Equipos para la Etapa de Cromatografía de Intercambio Catiónico y Filtración Viral

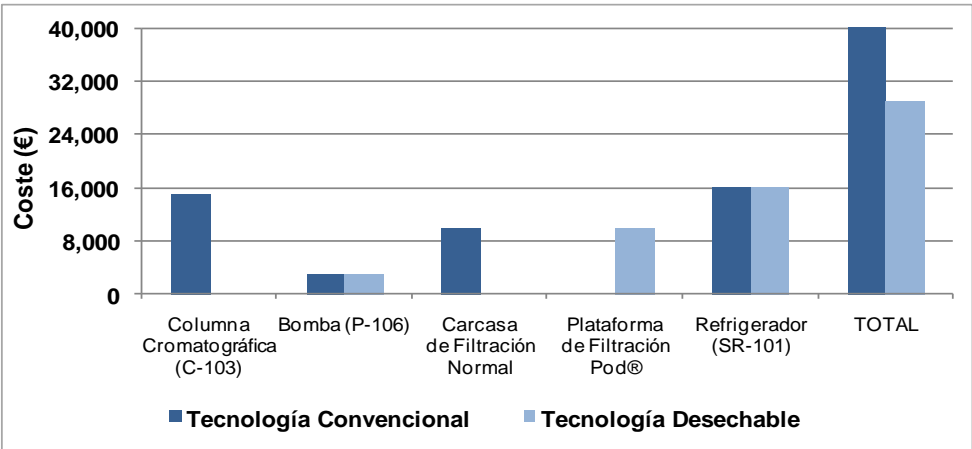
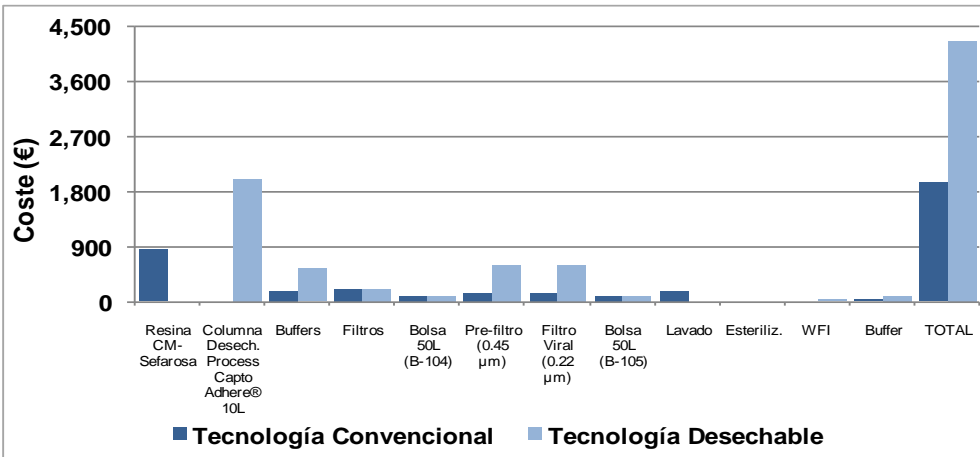


Figura 53: Coste de Consumibles por Lote de Producción para la Etapa de Cromatografía de Intercambio Catiónico y Filtración Viral



Durante el proceso operativo, el eluato se va a recoger entre el segundo y el sexto volumen de columna del gradiente de concentración. Así, asumiendo un rendimiento típico de un 70% para esta etapa (American Society of Mechanical Engineers, 2007), será posible calcular la cantidad total de anticuerpo producido por lote:

$$\text{Volumen total elauto} = 5CV \cdot 6.3l / CV \cdot 1\text{ciclo} = 31.5l$$

$$\text{Concentracion Pool Intercambio Cationico} = \frac{31.5l \cdot 3.0 \text{ g antibody} / l \cdot 0.70}{31.5l} = 2.1 \text{ g anticuerpo} / l$$

$$\text{Cantidad Total anticuerpo producido por lote} = 31.5l / \text{lote} \cdot 2.1 \text{ g anticuerpo} / l = 67 \text{ g anticuerpo} / \text{lote}$$

Dado que se van a producir unos 67 gramos de anticuerpo por lote, va a ser necesario realizar tres lotes consecutivos para manufacturar la cantidad requerida por unos estudios típicos de Fase I para un compuesto biosimilar (ver Sección 4.2).

#### 4.9 Implantación de la Planta: Costes de Obra Civil y Mantenimiento

Gran parte del coste asociado al diseño y construcción de una planta de biomanufactura va ligado a la necesidad de utilización de salas limpias para minimizar los riesgos de contaminación del producto. El empleo de estas salas no sólo supone un mayor coste de construcción, sino también altos costes de mantenimiento. Lógicamente, cuánto más elevados son los requerimientos de calidad del aire en las salas limpias según la normativa GMP (European Commission, 2008), mayores serán los costes.

**Tabla 3: Clasificación de Salas Limpias Según las Guías Europeas GMP para la Producción de Buenas Prácticas de Fabricación**

	Número Máximo Autorizado de Partículas/ m <sup>3</sup> Igual o Inferior a...				
	En Reposo			En Actividad	
	Clase	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
Zona local destinada a las operaciones de alto riesgo de contaminación (etapa de descongelación en campana de flujo laminar)	<b>A</b>	3,520	20	3,520	20
Entorno inmediato de una zona de categoría A (No necesario dado que todo el proceso de descongelación se realiza en campana de flujo laminar)	<b>B</b>	3,520	29	352,000	2,900
Zonas limpias destinadas a la realización de etapas menos críticas de la fabricación de productos estériles	<b>C</b>	352,000	2,900	352,000	29,000
	<b>D</b>	3,520,000	29,000	Sin definir	Sin definir

*Source: European Commission (2008)*

Para poder evaluar los costes de obra civil y mantenimiento, ha sido necesario llevar a cabo el diseño de los planos de implantación de la planta en función de la tecnología a emplear (ver Figuras A.3 y A.4). Como premisas de diseño se han empleado los siguientes:

- Llevar a cabo el diseño de la planta de biomanufactura conforme a lo establecido por los estándares GMP (European Commission, 2008).
- Minimizar lo más posible el área de las salas limpias de clasificación A y B por el alto coste asociado a los requerimientos de mantenimiento, pero cumpliendo siempre con los estándares GMP.
- Minimizar lo más posible el área total de la instalación, garantizando al mismo tiempo una sencilla circulación interna de los operarios y del producto a través de las diferentes salas de proceso.

Por la naturaleza aséptica de las tecnologías desechables, el plano de implantación de la planta que usa dicha tecnología puede presentar espacios abiertos con mínimas salas de cambio, empleando solamente salas de clasificación D e incluso salas sin clasificación. Esto abaratará en un grado muy considerable su construcción y mantenimiento. Por el contrario, la planta con tecnología convencional requerirá

múltiples salas limpias, que serán, de forma general, salas de clasificación C para los procesos de purificación y salas de clasificación D para el área de cultivo y operaciones de preparación de medio y buffer. Consecuentemente, el layout de esta planta necesitará un considerable número de salas de cambio, así como pasillos largos para asegurar el correcto flujo interno de operarios y producto sin riesgos de contaminación.

Asimismo, habrá que tener en cuenta también el ahorro de espacio en la planta de tecnología desechable porque en este caso no se necesitan equipos de servicio para llevar a cabo las operaciones de lavado, esterilización y de preparación de medio de cultivo y buffers (Sinclair & Monge, 2005)

La compañía de consultoría e ingeniería *Morgan Professional Services*, especializada en diseño de plantas de biomanufactura, ha proporcionado los costes estimados de construcción y mantenimiento en función del área y clasificación de sus salas limpias.

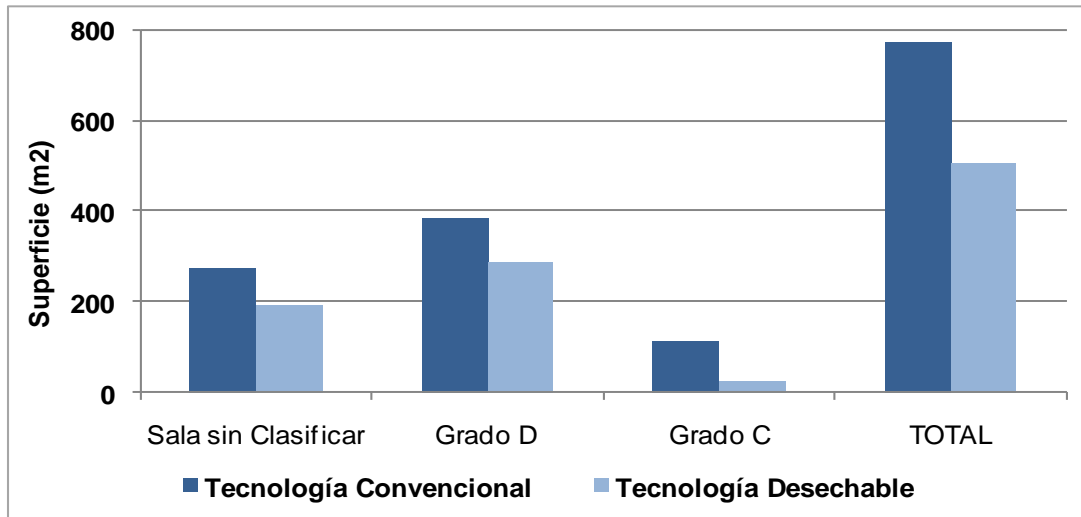
**Tabla 4: Estimación General de Costes de Construcción<sup>20</sup> y Mantenimiento Proporcionados por Morgan Professional Services**

Clasificación de la Sala Limpia	Costes de Construcción (€/m <sup>2</sup> )	Costes de Mantenimiento (€/m <sup>2</sup> .año)
Sala sin Clasificar	3,840	192
Sala Clasificación D	4,800	240
Sala Clasificación C	5,520	276

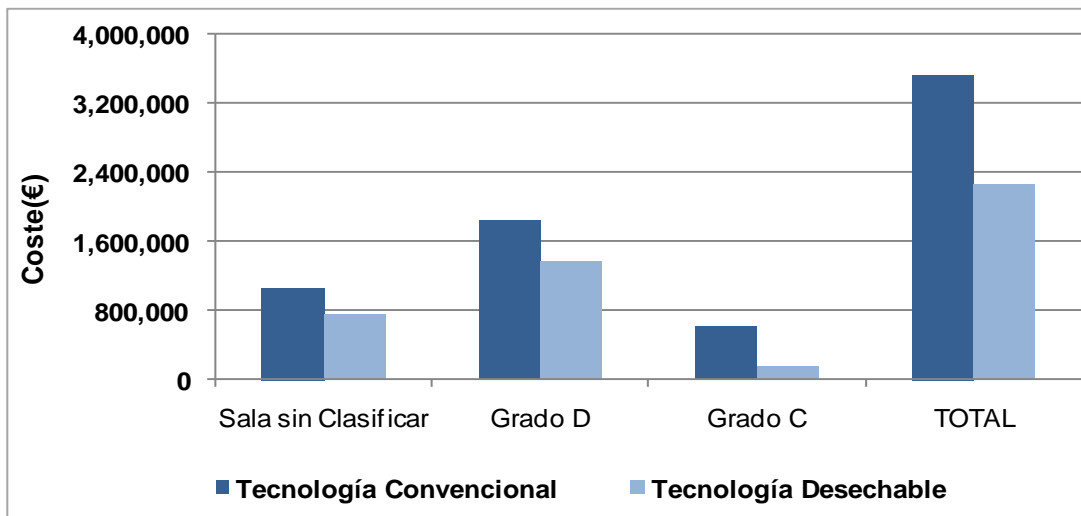
Partiendo de estos datos, y empleando los planos de implantación será posible estimar los costes totales asociados a la construcción y mantenimiento de la planta para cada una de las tecnologías (Figuras 54-55).

<sup>20</sup>Se incluyen aquí también aquellos costes relacionados con la organización y la dirección del proyecto constructivo, licencias de obra y operación

**Figura 54: Estimación de las Necesidades de Superficie de Implantación en Función de la Tecnología a Emplear**



**Figura 55: Estimación de los Costes de Construcción en Función de la Tecnología a Emplear**



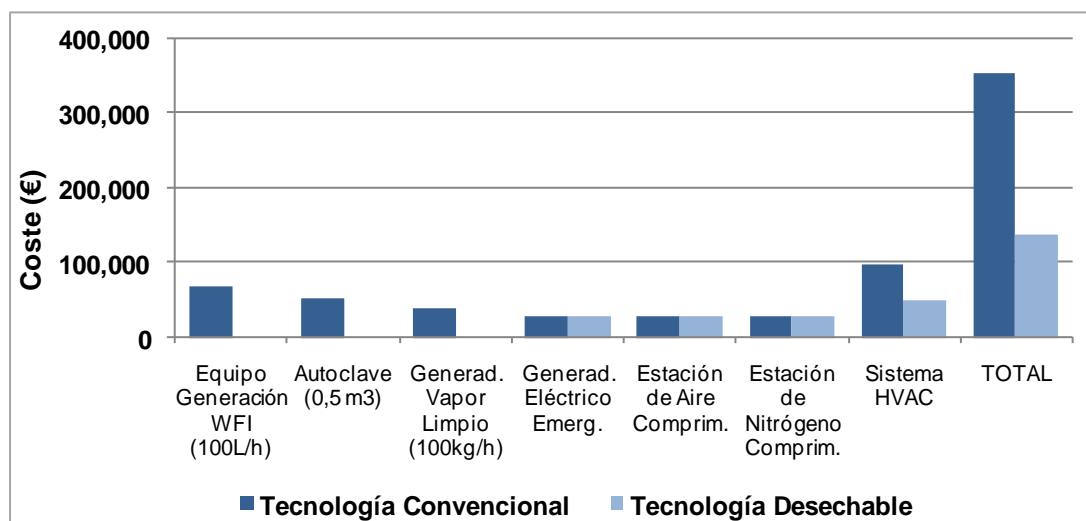
#### 4.10 Equipos de Servicio

La elevada inversión inicial en equipos de servicio va a ser una de las principales desventajas de la planta con tecnología convencional, porque esta requiere sistemas de producción de WFI (100 Kg/h), skid para lavado CIP (incluido en el coste de los biorreactores), autoclave y un generador de vapor limpio para poder llevar a cabo las



operaciones de lavado y esterilización y la preparación de medio y buffer. Además, los requerimientos de calentamiento, ventilación y aire acondicionado van a ser mucho menores en la planta con tecnología desechable dado tanto la menor necesidad de salas de operación como sus menores dimensiones. (ver Figuras A.3 y A.4). En la Figura 56 se comparan estos costes:

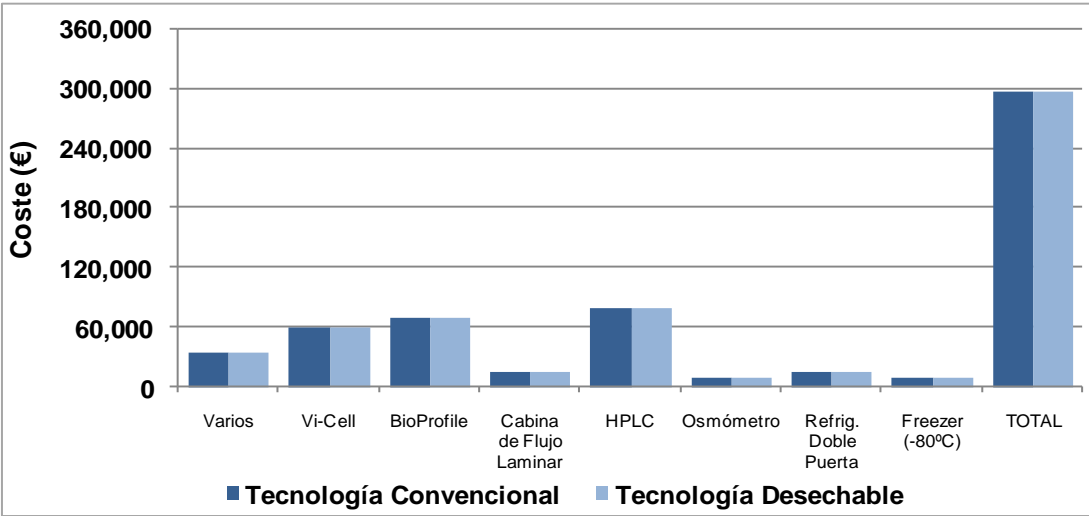
**Figura 56: Comparación de Costes de Equipos de Servicio entre Ambas Tecnologías.**



#### 4.11 Control de Calidad de Proceso

Los requerimientos de control de calidad son similares para ambas tecnologías. El departamento de control de calidad va a necesitar un operario trabajando 40 horas a la semana para cumplimentar con todas las tareas relacionadas con la calidad del proceso productivo (ver Sección 4.12). La Figura 57 muestra el coste inicial de los equipos requeridos para llevar a cabo los diferentes controles de calidad del producto. El gasto medio en consumibles de estos equipos asciende a 5,000 € por lote de producto.

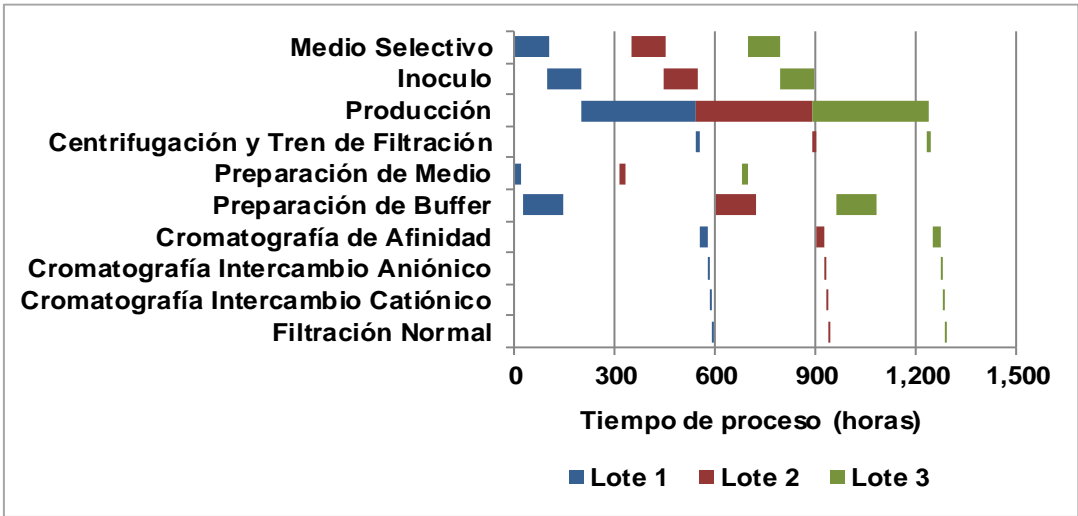
Figura 57: Comparación de Costes de Equipos para el Control de Calidad

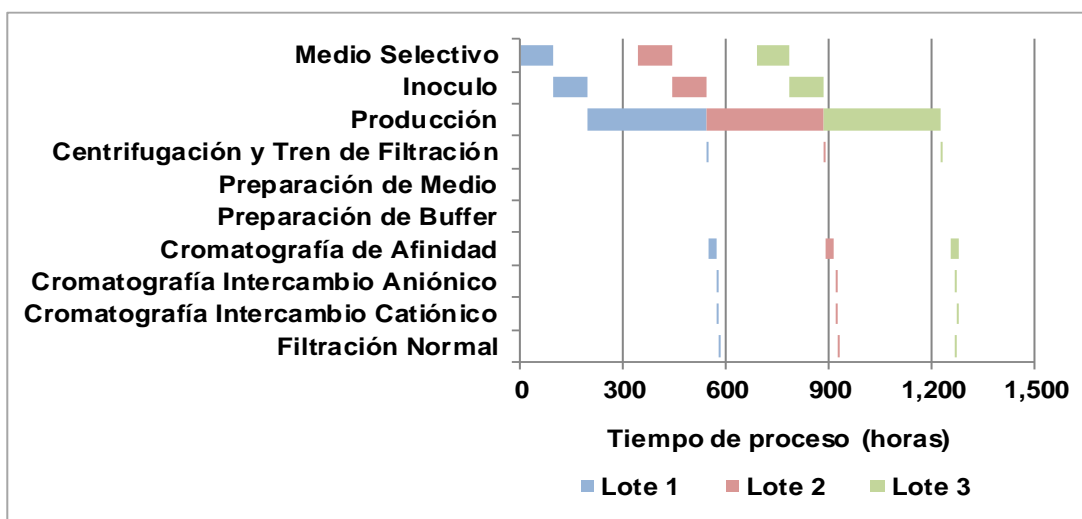


4.12 Planificación de las Necesidades de Mano de Obra

Una vez se han determinado los tiempos de operación de cada una de las diferentes etapas del proceso productivo, será posible realizar un análisis de integración de estas etapas con el objeto de determinar la óptima planificación de tiempos de operación y mano de obra entre ambas tecnologías para la producción de tres lotes de un cierto producto (Figuras 57 y 58).

Figura 58: Integración de los Tiempos de Operación, Tecnología Convencional



**Figura 59: Integración de los Tiempos de Operación, Tecnología Desechable**

La duración total del proceso de biomanufactura para producir tres lotes de anticuerpo monoclonal de 67 gramos cada uno con la tecnología convencional es de 1,288 horas, y de 1,270 horas en la planta de tecnología desechable. Esta diferencia se debe básicamente al tiempo consumido en las operaciones de lavado y esterilizado. Gracias a la optimización de la integración de tareas en planta se consigue que estas operaciones sólo tengan un impacto total de 18 horas de retraso en el proceso productivo cuando se compara con la tecnología desechable. Sin embargo, existe otra característica de los equipos desechables que tiene un impacto mayor en la capacidad máxima de utilización de planta y es el hecho de que no se necesita realizar operaciones de lavado, esterilización, cambio de resinas y validación entre lotes de productos diferentes, operaciones que en una planta de estas dimensiones van a consumir dos días completos de trabajo para poder llevarlas a cabo (Lonza Biologics Porriño, 2007).

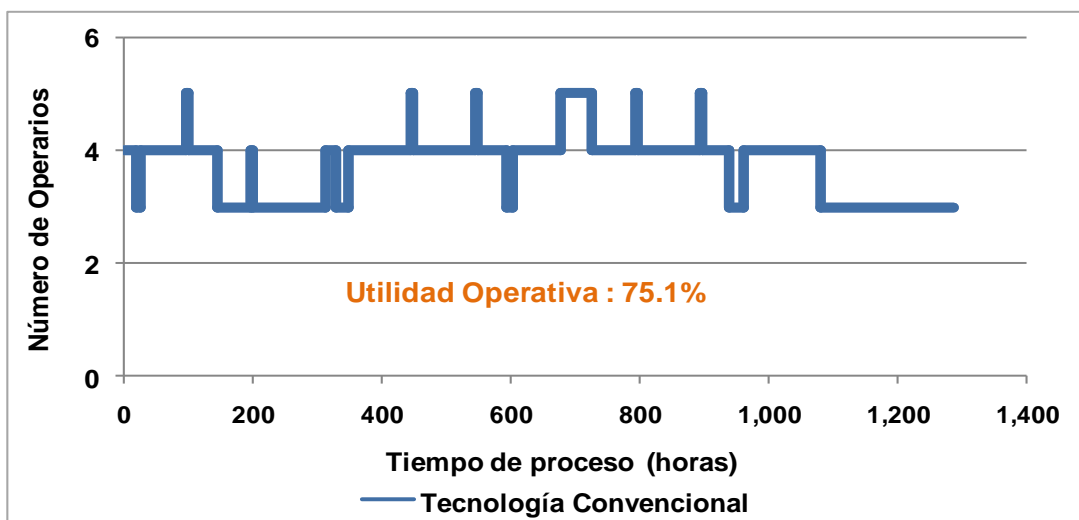
A partir del análisis de estos diagramas de integración de tiempos de operación para cada una de las tecnologías, será posible obtener el perfil de mano de obra de cada una de las plantas. La metodología empleada para estimar las necesidades de trabajo se basa en las siguientes premisas:

- Cada una de las actividades señaladas en los diagramas PTO de las Figura 58 y Figura 59 requiere un operador para iniciarlas y controlarlas.

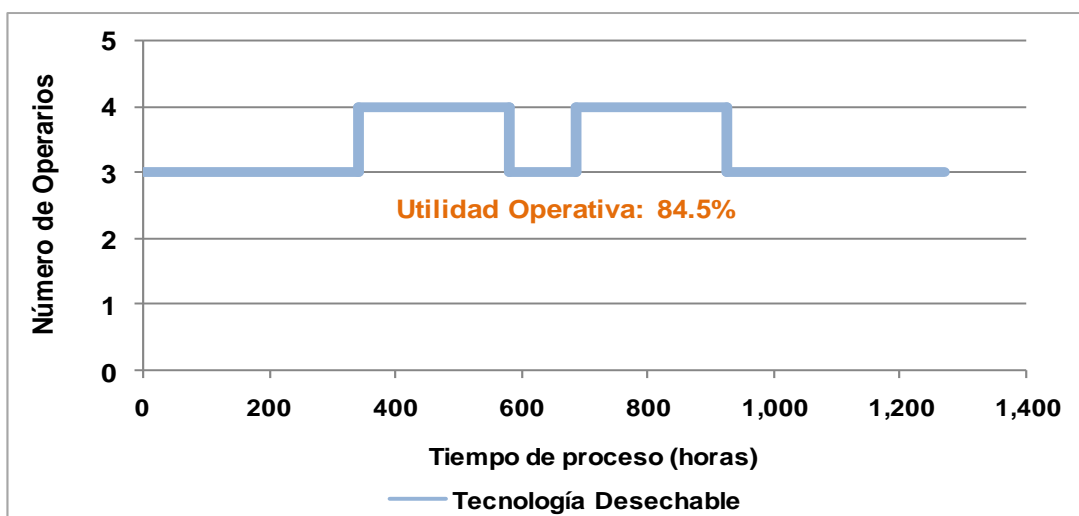
- Se necesita siempre un operador en planta que actuará como un supervisor y/o ayudante de todas las actividades de la planta.
- Cómo se mencionó en la Sección 4.11, se requiere siempre un operador encargado de realizar los tests de control de calidad del proceso.

Los perfiles de requerimiento de mano de obra en planta para cada una de las dos tecnologías, se muestran en las Figura 60 y Figura 61.

**Figura 60: Perfil de Mano de Obra para la Producción de 3 Lotes Consecutivos Empleando Tecnología Convencional**



**Figura 61: Perfil de Necesidad de Mano de Obra para la Producción de 3 Lotes Consecutivos Empleando Tecnología Desechable**



Este tipo de plantas con un alto grado de automatización pueden permitirse operar con un solo turno de personal, siete días a la semana<sup>21</sup>. Tanto el skid como los sistemas de control de los diferentes equipos permitirán que las operaciones de proceso puedan seguir discurriendo de forma controlada durante la noche. Las operaciones de transvase e inicio de proceso, por ser las más críticas, se planificarán de forma que, siempre que sea posible, coincidan dentro de la jornada normal de trabajo. Se define la utilidad operativa como el porcentaje de ocupación medio de los operarios en planta, y tal y como se puede observar comparando ambas figuras, a pesar del grado de automatización de este tipo de plantas, la necesidad de realizar operaciones manuales de lavado y esterilización en la planta convencional va a traer como consecuencia la presencia de picos de trabajo y por tanto la necesidad de un número mayor de operarios en planta para realizar estas actividades así como un menor porcentaje de utilidad operativa de dichos operarios.

Así, tomando como punto de partida los diagramas de integración de tiempos de operación de proceso, se puede concluir que la planta de tecnología convencional requerirá un total de 9 operarios incluyendo supervisores, frente a los 7 de la planta desechable, lo que repercutirá en un ahorro en términos de mano de obra.

### 4.13 Análisis Económico

Una vez que se han establecido los costes de equipos, consumibles, infraestructura, mantenimiento y necesidad de mano de obra según la metodología PTO, se podrá realizar una evaluación económica comparando las dos tecnologías.

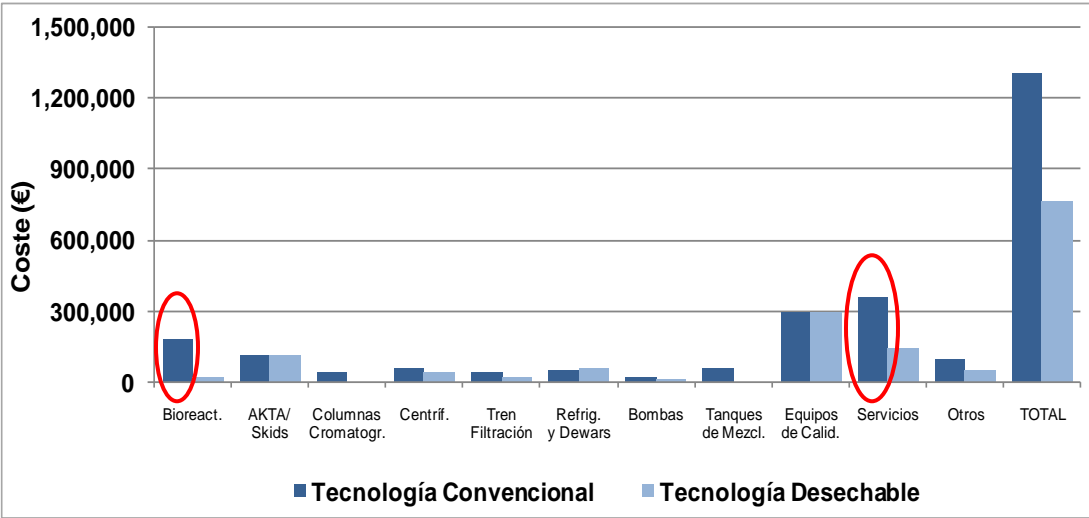
#### 4.13.1 Inversión Inicial y Costes Fijos

En la siguiente figura se representa una comparativa entre tecnologías en lo que se refiere a coste total de equipos mecánicos de planta:

---

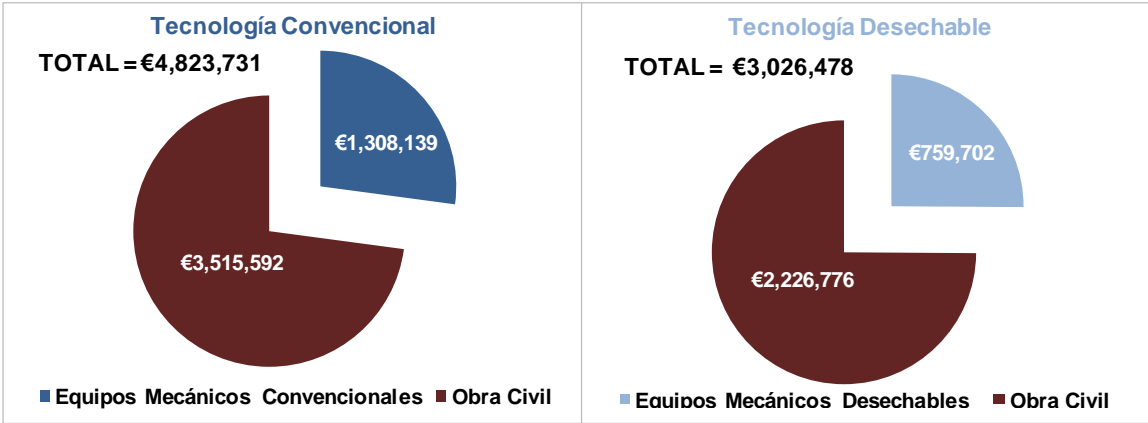
<sup>21</sup>Dado que será necesario cubrir por fines de semana, festivos y vacaciones de los operarios, el número total de operarios necesarios en planta se obtendrá multiplicando el número de operarios necesarios para cumplimentar la planificación de las operaciones (ver figuras 60 y 61) por un factor de 1,8.

Figura 62: Comparativa de Coste de Equipos entre Ambas Tecnologías



Si a esta inversión en equipos mecánicos se le añaden los costes de obra civil mostrados en la Sección 4.9, se puede obtener la inversión inicial necesaria para cada una de las dos tecnologías:

Figura 63: Inversión Inicial Necesaria en Función de la Tecnología a Emplear



4.13.2 Costes de Validación de Equipos

Los tests de validación de equipos se pueden dividir generalmente en 3 grupos diferentes: (1) cualificación de la instalación, (2) cualificación operacional y (3) validación de proceso.

Tanto los *tests de cualificación operacional* como los *tests de la instalación* son normalmente organizados in situ para la tecnología convencional, mientras que para la tecnología desechable estos tests son normalmente llevados a cabo por el proveedor del equipo en sus propias instalaciones. Obviamente, este servicio previo tendrá un impacto en el coste del equipo, que generalmente va a ser mayor si se compara con el mismo equipo de tecnología convencional, especialmente para las columnas cromatográficas y las operaciones de filtración. Sin embargo, este coste extra asociado a la adquisición de equipos va a permitir que los procesos de cambio de producto sean mucho más rápidos para la tecnología desechable, dado que se van a evitar así paradas de producción en planta para llevar a cabo las validaciones operacionales de los equipos.

*Los costes totales de validación de proceso* se pueden estimar en relación al coste del equipo que necesita validación. Así, para tecnología convencional, se estima que los costes asociados a validación suponen un 10% del coste del equipo (Langer, 2007), ascendiendo a €65,881, mientras que los costes de validación para los equipos de tecnología desechable se estiman como un 5% del coste del equipo, es decir, €14,185.

### 4.13.3 Ingresos

Los ingresos en este modelo de negocio se originarán a partir de contratos firmados con diferentes clientes para producir en planta una cantidad determinada de anticuerpo necesaria para llevar a cabo estudios clínicos de Fase I. Tal y como se mencionó en la Sección 4.2, se considerará que un pedido estándar de cliente rondará los 200g de anticuerpo monoclonal, por ser esta una cantidad típica necesaria para llevar a cabo estudios clínicos de Fase I (Ransohoff, 2005). Asimismo, dado el actual auge de la industria de los anticuerpos monoclonales, se va a asumir que la demanda de producción será lo suficientemente grande como para mantener la planta funcionando a su capacidad máxima durante todo el año, aunque esta premisa va a ser posteriormente analizada en más detalle mediante un estudio de sensibilidad del modelo de negocio sobre la demanda de producción de anticuerpo. Por tanto, para calcular los ingresos anuales de cada una las plantas será necesario determinar:

- **La cantidad de producto sintetizado por lote.** Tal y como se ha determinado en las Secciones 4.7 y 4.8, a partir de un biorreactor de producción de 100 L de

capacidad ambas tecnologías pueden producir una media de 67 g de anticuerpo monoclonal por lote.

- **El número medio de lotes producidos al año.** A través de los diagramas PTO se va a poder determinar la capacidad máxima anual de producción de cada planta. Esta variable depende lógicamente del tiempo de operación necesario para producir un lote de producto para cada una de las tecnologías. La ausencia de etapas de lavado y esterilización así como el hecho de que prácticamente no se van a necesitar realizar pruebas de cualificación de la instalación y cualificación operacional entre lotes de diferentes productos, va a suponer una ventaja competitiva para la tecnología desechable en lo que se refiere a la capacidad máxima anual de producción.

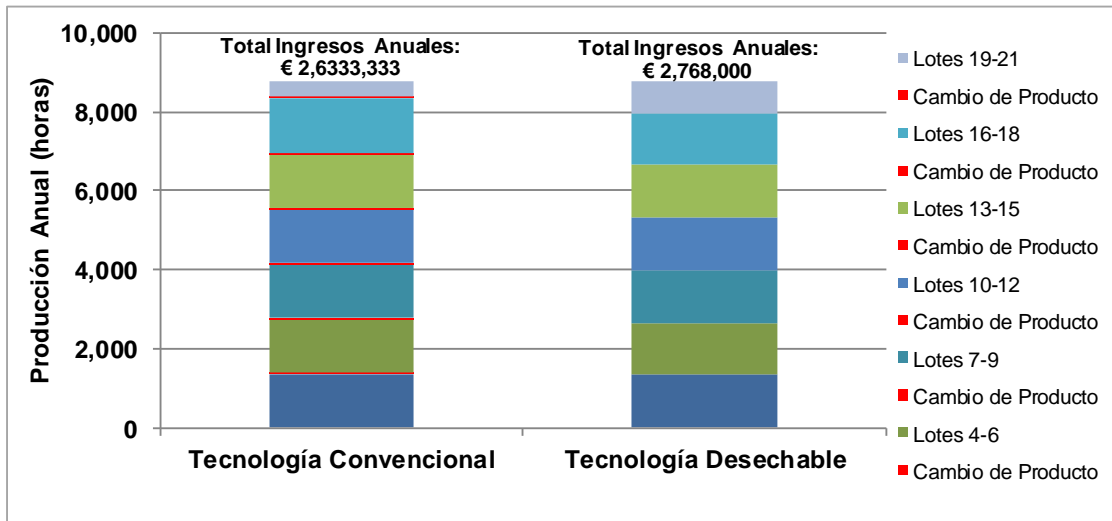
De las entrevistas realizadas con expertos de la industria (Lonza Biologics Porriño, 2007) se recoge que se necesitará un tiempo estimado de unos dos días para el cambio de resinas y la validación de las columnas cromatográficas para la producción de un nuevo producto, mientras que la planta de tecnología desechable no requerirá esta parada de la producción. Dado que la cantidad media de anticuerpo producida por lote en ambas plantas es de unos 67 g, se necesitarán realizar 3 lotes de producción para manufacturar los 200 g de anticuerpo monoclonal requeridos. de media para los ensayos clínicos de Fase I. Es importante mencionar que este factor de parada del tiempo productivo de planta tendrá un impacto muy importante en su rentabilidad económica. Los diagramas de integración de tiempos de operación (Figuras 58 y 59) serán la base para la estimación del número anual de lotes que se pueden producir a partir de cada una de las dos tecnologías.

- **Los ingresos obtenidos por gramo de anticuerpo monoclonal manufacturado (€/gram).** Partiendo de una posición muy conservativa, con el precio medio por gramo de anticuerpo monoclonal en el mercado a la baja, se estima que dicho precio rondará los € 2,000 (Mahler, 2009).

A partir de estas premisas, y basándose en los diagramas de integración de tiempos de operación (Figura 58 y Figura 59), ha sido posible calcular el número máximo de lotes de producción anual que se puede obtener con cada una de las tecnologías, así como los ingresos anuales totales esperados basándose en una demanda de producto suficiente para mantener las plantas operando al 100% de su capacidad durante todo el año.



**Figura 64: Estimación del Tiempo Medio Necesario por Lote de Producto para Cada una de las dos Tecnologías**



La Figura 64 muestra así que el número máximo de lotes de producción para la tecnología convencional asciende a 19,75 lotes si la planta convencional operase al 100% de su capacidad y eficiencia operativa, por los 20,76 lotes que se podrían producir con la planta de tecnología desechable.

#### 4.14 Costes de Producción

Los costes de producción se pueden subdividir en costes anuales de materias primas, mano de obra directa, servicios generales, mantenimiento, seguro y amortización.

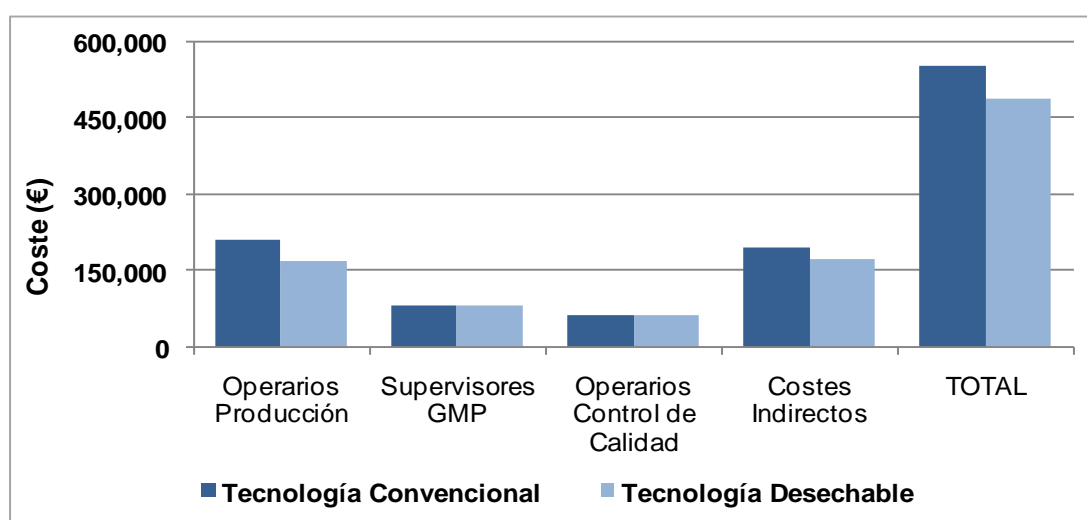
##### 4.14.1 Costes de Mano de Obra

A partir de los perfiles de necesidad de mano de obra en planta para cada una de las tecnologías, presentados en la Sección 4.12, y considerando tanto los salarios directos como los costes indirectos de una planta de biomanufactura para una planta con sede en el Reino Unido (Ceglowski & Golub, 2007a; Sinclair, 2010) (Tabla 5), se obtiene una estimación anual de los costes de mano de obra para cada una de las dos tecnologías.

**Tabla 5: Salario Anual y Costes Indirectos para una Planta de Biomanufactura Basada en el Reino Unido (ajustados por la inflación)**

Tipo de Operario	Salario Anual (€)	Costes indirectos (%)
Operario Producción	23,550	55%
Supervisor Producción	47,925	55%
Supervisor GMP	45,900	55%
Operarios Control de Calidad	34,875	55%

**Figura 65: Estimación de Costes Anuales Directos e Indirectos de Mano de Obra**

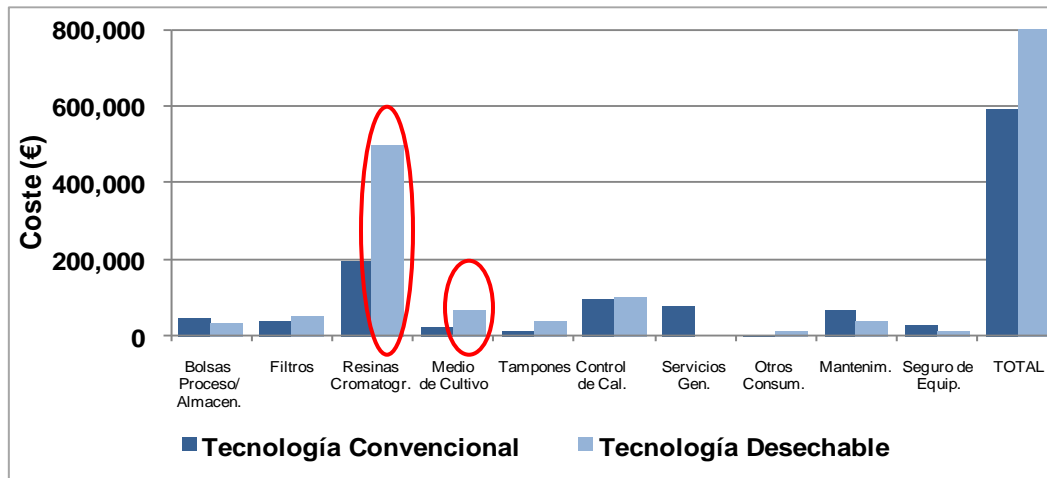


#### 4.14.2 Costes de Operación

Los costes de consumibles, medio de cultivo y tampones se han calculado en las Secciones 4.7 y 4.8 y se resumen en la Figura 66. En esta figura también se incluyen los costes de mantenimiento y seguro de equipos, así como los costes de servicios generales (consumos de agua y vapor de esterilización<sup>22</sup>), realizando una comparación entre las dos tecnologías:

<sup>22</sup> Los costes de mantenimiento incluyen provisión para las revisiones periódicas de los equipos de planta, reparaciones y sustitución de componentes usados, y su partida anual se estimará como el 5% del activo inmovilizado en equipos (Langer, 2007), mientras que los seguro de planta y equipos se considerará como el 1% de dicho activo inmovilizado.

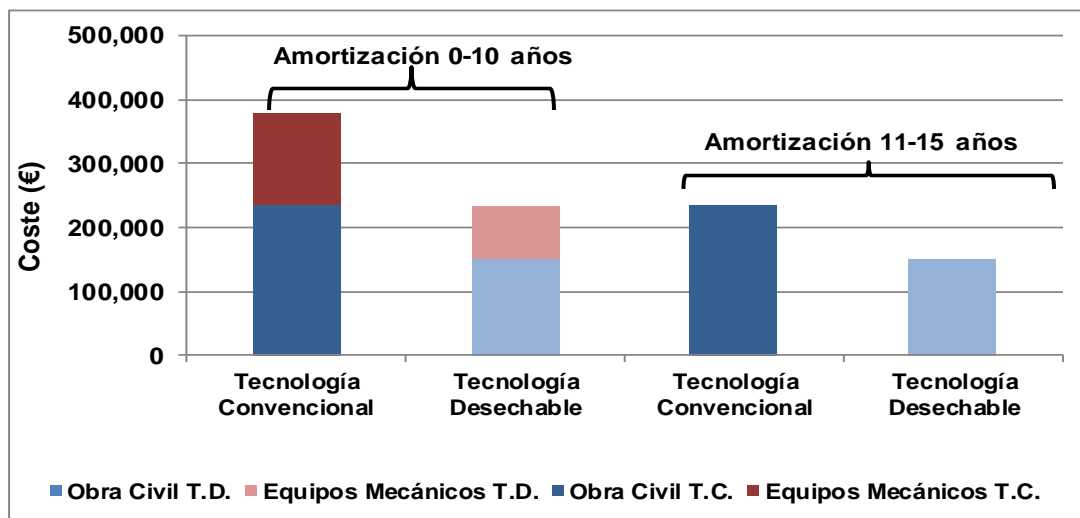
Figura 66: Comparación de Costes de Operación entre Ambas Tecnologías



#### 4.14.3 Amortización

El período de amortización aplicado en este análisis depende del tipo de activo, considerándose períodos de 10 años para equipos mecánicos y de 15 años para infraestructuras e ingeniería civil. Se estima que la vida media de la planta es por tanto de 15 años y que no tiene valor residual. Tomando en cuenta esta diferencia entre activos, se puede calcular el coste asociado a la amortización para cada una de las dos tecnologías.

Figura 67: Coste Anual Asociado a la Amortización para cada una de las Plantas

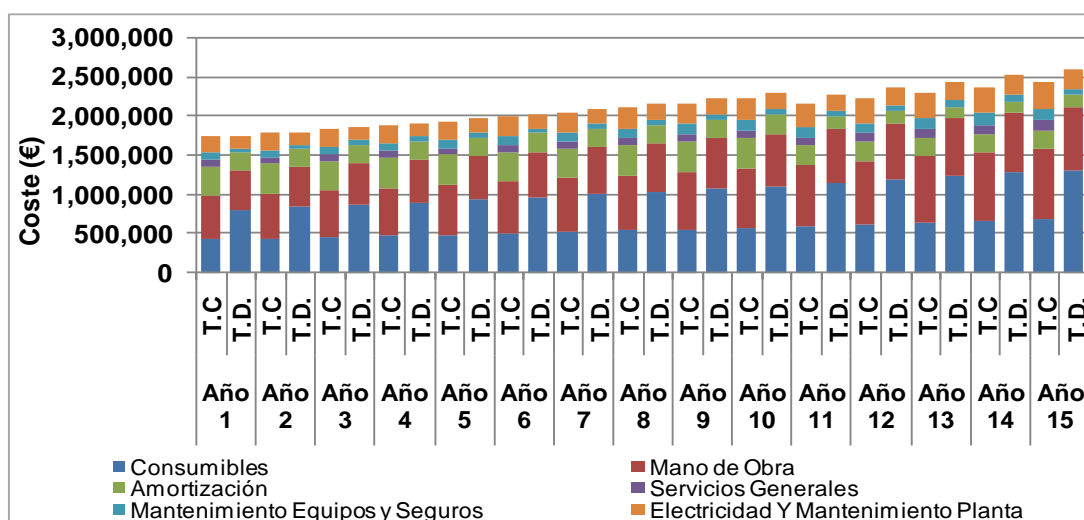


Como se puede ver en la Figura 67 las mayores dimensiones de planta unido al mayor coste de equipos de servicios (biorreactores con skid de lavado CIP/SIP, unidad de agua WFI, autoclave, etc.), van a provocar que el coste asociado a la amortización anual de la planta convencional sea considerablemente superior al de la planta desechable.

#### 4.14.4. Resumen de Costes de Operación Totales

Una vez analizados los diferentes costes de operación anuales para cada una de las tecnologías, se han combinado en un modelo que considera los 15 años de vida de planta y una inflación anual del 3.5%, con el fin de poder realizar una comparación de los costes totales de producción para ambas tecnologías.

**Figura 68: Comparación de los Costes Totales de Operación para la Vida de la Planta entre Ambas Tecnologías**



Para cada uno de los diferentes años, la barra de la izquierda representa los costes totales de producción para una planta de tecnología convencional mientras que la barra de la derecha representa los costes de producción para la planta de tecnología desechable. Basándose en este modelo, y una vez se cuantifiquen los ingresos esperados para cada una de las plantas en función de su máxima capacidad de

producción, será posible realizar una evaluación de la rentabilidad de cada una de las dos tecnologías.<sup>23</sup>

### 4.15 Discusión de Resultados y Conclusiones

En este Capítulo se ha aplicado el caso estudio como metodología para poder cuantificar económicamente las ventajas e inconvenientes de las tecnologías desechables frente a la tecnología convencional en plantas de producción de anticuerpos monoclonales para estudios clínicos de Fase I. El desarrollo de este caso estudio ha permitido establecer comparativas cuantitativas entre diferentes variables que van a ser analizadas a continuación.

#### 4.15.1 Comparación Cuantitativa de Costes entre Ambas Tecnologías

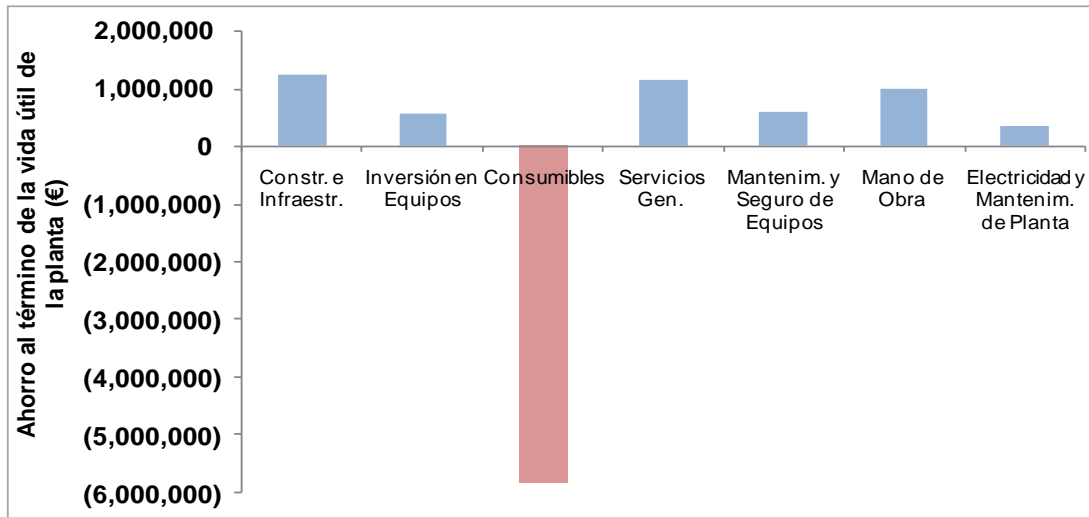
Tal y como se recoge en la bibliografía (Farid et al., 2008), mediante la realización de este estudio se ha demostrado que el coste anual en consumibles va a ser considerablemente superior para la planta de tecnología desechable. Sin embargo, este alto coste se va a ver compensado por la generación de ahorros asociados a la disminución del tamaño de la planta, la minimización en la utilización de equipos de servicios y el ahorro generado tanto en las operaciones de lavado y esterilización como en el mantenimiento de las salas limpias de planta.

Asimismo, este trabajo de investigación ha corroborado también otro hecho recogido en (Sinclair & Monge, 2005) el ahorro de tiempo de operación en la planta de tecnología desechable debido a la ausencia de operaciones de lavado y esterilizado, así como a la no necesidad de realizar cambios de resina y validaciones de equipos entre lotes de diferentes productos. En la figura 69 se puede ver el ahorro obtenido.

---

<sup>23</sup> Para la evaluación económica de la plantase ha considerado que la vida de la planta será de 15 años y un valor medio de la inflación del 3.5%.

**Figura 69: Comparación de los Ahorros Obtenidos con Tecnología Desechable vs Tecnología Convencional Para la Vida Media de la Planta**



Sin embargo, a diferencia de estas fuentes bibliográficas, esta investigación ha intentado ir un poco más allá y cuantificar en términos económicos el impacto que la introducción de estas nuevas tecnologías puede tener en términos de necesidades de mano de obra. La posibilidad de subcontratar las operaciones de preparación de tampones y medio de cultivo, junto con la mencionada ausencia de etapas de lavado y esterilización, le permitirá a la planta de tecnología desechable poder disponer de un número menor de operarios en planta así como disponer de una mayor utilidad operativa de dichos operarios, debido a la menor presencia de picos de trabajo si se compara con el perfil de necesidades de mano de obra de la planta de tecnología convencional (ver Figura 60 y Figura 61).

#### **4.15.2 Análisis de Sensibilidad: Impacto de la Demanda Anual de Producción y la Eficiencia Operativa en el Índice de Rentabilidad y el VAN.**

Una vez analizado el modelo de negocio de los Operadores de Manufactura Contractual en la industria biofarmacéutica, es esencial realizar un estudio de sensibilidad de las variables que pueden resultar críticas en la rentabilidad de dicho modelo de negocio:

- la demanda anual de lotes de producción, y
- la eficiencia operativa de la planta.

En el análisis preliminar se ha considerado que debido al actual auge de la industria biosimilar, va a ser posible encontrar clientes que permitan operar todo el año a la capacidad máxima de producción de la planta.

Asimismo, se ha asumido una eficiencia operativa en planta del 100%, es decir, que todas las operaciones de biomanufactura se realizan de forma ideal conforme a lo esperado en los diagramas PTO. Sin embargo, es lógico pensar que durante el proceso de operación real se van a producir pérdidas de tiempo operacionales debido tanto a ineficiencias del sistema de producción como a fallos humanos de los operarios de producción. Así, la eficiencia operativa va a depender no sólo de la implementación de sistemas de control de proceso apropiados, sino también del grado de cualificación y entrenamiento de los operarios de planta. Una disminución en la eficiencia operativa provocará una reducción en la capacidad anual máxima de la planta, así como un aumento de los costes variables de consumibles y consumo eléctrico. La monitorización del impacto de la eficiencia operativa en la viabilidad económica del proceso será esencial pues para determinar el grado de importancia que tendrá emplear mano de obra altamente cualificada en este tipo de plantas. Las plantas de producción de anticuerpos monoclonales requieren personal altamente especializado. Todos los operarios de planta deben tener la experiencia técnica necesaria en procesos GMP tanto en operaciones de cultivos como de purificación, así como conocimientos de control de calidad y regulaciones SOP (Standard Operating Procedures). De hecho, para realizar algunas de las operaciones críticas de planta como puede ser el descongelado de la línea celular pueden necesitarse varios meses de entrenamiento antes de estar apropiadamente cualificado poder llevarla a cabo (Broeze, 2006).

De la realización del estudio de sensibilidad aquí propuesto podrá inferirse si el acceso a mano de obra altamente cualificada puede resultar pues un factor clave a la hora de buscar una localización idónea para la implantación de este tipo de plantas (ver Capítulo 6). Para poder establecer comparativas entre los dos escenarios propuestos se van a emplear fundamentalmente 2 variables financieras: El *valor actual neto* (VAN) y el *índice de rentabilidad* de cada escenario en función de las condiciones de demanda y de eficiencia operativa.

El **valor actual neto** permite determinar el valor presente de un determinado número de flujos de caja originados a partir de una inversión. Para ello se descuentan todos los

flujos de caja futuros esperados de un determinado proyecto al momento actual, y a este valor se le sustrae la inversión inicial, de tal forma que el valor obtenido representa el valor actual neto del proyecto a estudio.

$$VAN = \sum_{t=1}^n \frac{V_t}{(1+k)^t} - I_0$$

- Donde  $V_t$  representa los flujos de caja en cada período,
- N es el número de períodos considerado, en este caso 15,
- $I_0$  es el valor del desembolso inicial de la inversión,
- Y k es el tipo de interés real considerado,

El **índice de rentabilidad** representa la relación entre el valor actual de los futuros flujos de caja esperados como consecuencia de una determinada inversión y el capital inicial que requiere dicha inversión, siendo el parámetro financiero más empleado cuando se trata de comparar escenarios con diferentes inversiones iniciales, dado que permite calcular la cantidad de valor generado por unidad de inversión inicial. Un índice de rentabilidad igual a la unidad marcará así el punto a partir del cual la inversión comienza a ser rentable. Valores inferiores a la unidad indicarían que la inversión no debe llevarse a cabo, mientras que, por el contrario, a mayor valor del índice de rentabilidad, más atractivo desde el punto de vista financiero es el escenario analizado.

$$\text{Índice de rentabilidad} = \frac{\text{Flujos de Caja}}{\text{Inversión Inicial}}$$

Las Figura 70 y 71 muestran los resultados obtenidos para el estudio de sensibilidad de dos variables para cada una de las dos tecnologías.



Figura 70: Análisis de Sensibilidad del Índice de Rentabilidad Frente la Demanda y a la Eficiencia Operativa para Ambas Tecnologías (Coste de Capital: 10%)

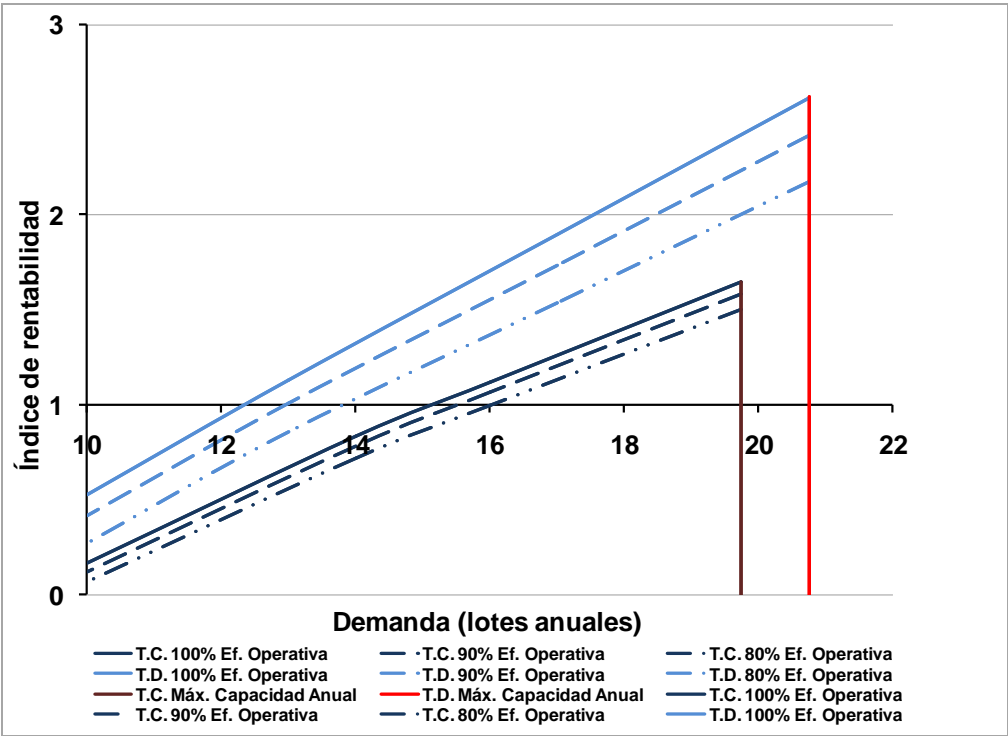
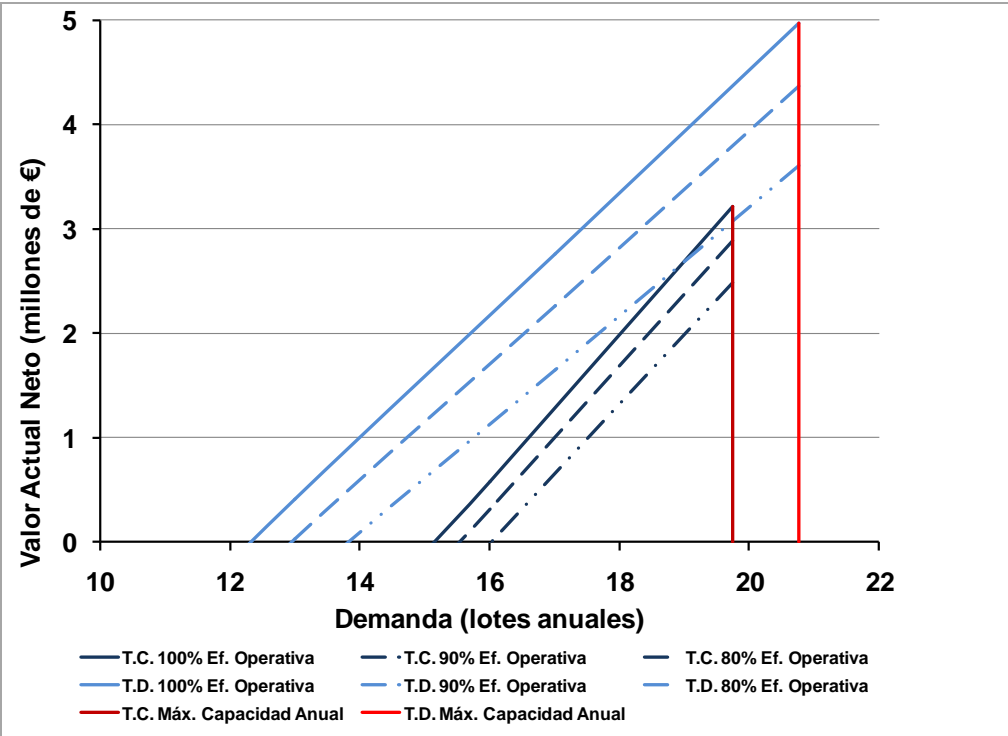


Figura 71: Análisis de Sensibilidad del Valor Actual Neto Frente a la Demanda y a la Eficiencia Operativa para Ambas Tecnologías (Coste de Capital: 10%)



El estudio del índice de rentabilidad frente a la demanda de producción y a la eficiencia operativa de planta presentado en la Figura 71 muestra un alto riesgo asociado al empleo de la tecnología convencional, pues existe sólo una región de valores relativamente pequeña en donde la inversión en este modelo de negocio es rentable asumiendo un coste de capital del 10%. Así, será necesario garantizar al menos 15 lotes de producción a una eficiencia operativa del 100% ó 16 lotes a unos niveles de eficiencia operativa más sensatos (80%), para obtener un retorno mayor que el coste de capital. Hay que tener en cuenta que la capacidad máxima anual de la planta convencional ronda los 20 lotes.

Por el contrario, la planta de tecnología desechable presenta unos valores del índice de rentabilidad mucho más elevados, incluso durante períodos de reducción drástica de demanda. Así, el punto de ruptura del modelo, considerando incluso eficiencias operativas relativamente bajas (80%), se sitúa en 14 lotes de producción al año, lo que equivale a solamente el 67% de su capacidad total (aproximadamente 21 lotes de producción máxima anual).

Una información similar se puede obtener cuando se analiza la Figura 71, aunque en este caso es posible cuantificar en términos económicos cual es el valor actual neto esperado para cada uno de los escenarios en función de la demanda de producción y la eficiencia operativa. En el mejor escenario posible, la planta de tecnología desechable puede presentar un valor actual neto de 5.0 millones de euros, comparado con los 3.2 millones de euros de la tecnología convencional. En base a estos resultados, todo hace indicar que la introducción de tecnologías desechables en la industria de la biomanufactura va a ayudar a incrementar la rentabilidad económica del modelo de negocio de los operadores contractuales de manufactura. Así, será pues la planta basada en tecnología desechable la seleccionada como opción óptima para seguir desarrollando en los Capítulos 5 y 6 de esta Tesis las siguientes Fases de esta investigación.

## CAPITULO 5

### Racionalización de Capital de Inversión en Plantas de Biomanufactura en Base a Estrategias de Planificación Operativa

#### 5.1 Introducción

Los dos escenarios diferentes presentados en el Capítulo 4 tienen como parámetro de diseño común la minimización del capital de inversión inicial. Sin embargo, el análisis minucioso de los diagramas de planificación operativa para el proceso productivo de anticuerpos monoclonales mostrado en el Capítulo 4 (Figura 59), demuestra la existencia de un cuello de botella sustancial en la etapa de producción, debido fundamentalmente a la condición inicial de minimizar el capital de inversión.

En este Capítulo se tratará de realizar un estudio de optimización económica del sistema productivo a partir de estrategias de *debottlenecking* - eliminación de cuellos de botella. En el desarrollo de esta Tesis se han realizado entrevistas con expertos en procesos de operación de la industria de la biomanufactura (Lonza Biologics Porriño, 2007) que corroboran que *debottlenecking* es una técnica generalmente infravalorada en el diseño preliminar de plantas biofarmacéuticas. Su objetivo es el de maximizar la utilidad de la planta y por tanto incrementar su rentabilidad, especialmente por aquellas compañías que actúan como Operadores Contractuales para la Manufactura de anticuerpos monoclonales destinados a ensayos clínicos y que disponen de un capital de inversión inicial limitado.

Los expertos de proceso consultados coinciden en que, en general, a la hora de realizar el diseño de una planta de producción de anticuerpo monoclonales, no se pone la

atención necesaria a la planificación operativa de proceso. Por el contrario, el diseño preliminar de la planta en función de su planificación operativa puede llevar a que, mediante la inyección de una cantidad extra de capital inicial relativamente pequeña, se consigan eliminar cuellos de botella en las etapas de proceso, incrementando así la capacidad total de producción de la planta. Resumiendo, este será un problema de optimización de recursos donde resultará esencial evaluar el aumento de productividad de la planta frente al incremento de capital inicial necesario y el impacto final en el retorno de la inversión.

### 5.2 Metodología

La aplicación de técnicas de *debottlenecking* puede ser un factor clave para aumentar la rentabilidad del modelo de negocio de operadores de manufactura contractuales presentado en el Capítulo 4. Uno de los puntos fuertes de este modelo va a ser la alta demanda esperada en la manufactura de anticuerpos monoclonales en los próximos años como consecuencia del actual auge de la industria biosimilar (Frost & Sullivan, 2011). El incremento del tiempo de proceso como consecuencia de un cuello de botella puede provocar no sólo pérdidas económicas sustanciales debidas a la limitación de capacidad de producción, sino la necesidad de rechazar contratos en épocas de alta demanda de clientes por falta de capacidad de producción y la consiguiente pérdida de futuros contratos que esto puede conllevar.

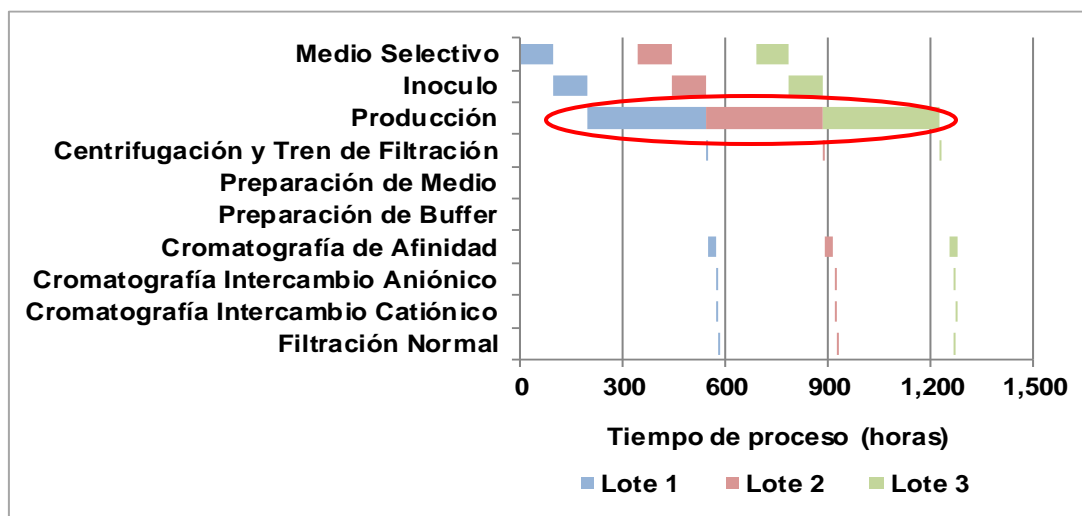
En este Capítulo se van a mostrar los pasos necesarios para encontrar la estrategia operativa de proceso que optimiza el rendimiento de la planta desde un punto de vista económico. Para ello, será necesario partir de un estudio de PTOs, con el objeto de obtener aquella configuración de planta que disminuye en el mayor grado posible los cuellos de botella del proceso productivo para un incremento determinado de capital de inversión inicial. El objetivo final de esta estrategia de planificación operativa no es más que la integración de todas las etapas del diagrama de flujo maximizando la utilización del capital inmovilizado (Petrides, Koulouris, & Siletti, 2002). Para ello, se tendrá que analizar si el incremento de capacidad de producción anual y por tanto de facturación de la planta asociado a la eliminación del cuello de botella compensa el incremento de costes de amortización, mantenimiento y mano de obra (Tan, Foo, Kumaresan, & Aziz, 2006).

Para el desarrollo de este caso estudio se tomará como base de partida la planta de tecnología desechable diseñada en el Capítulo 4, tras haberse demostrado que es esta tecnología la que maximiza el valor actual neto en plantas destinadas a la manufactura de anticuerpos monoclonales biosimilares para ensayos clínicos de Fase I.

### 5.3 Aplicación Práctica de Técnicas de Debottlenecking

El análisis de integración de los diagramas PTO de la planta de tecnología desechable del Capítulo 4 ha permitido determinar que el principal cuello de botella de la planta se encuentra en la etapa de Producción (Figura 72).

**Figura 72: Detección del Cuello de Botella en la Etapa de Producción a Partir del Diagrama de Integración de Tiempos de Operación, Tecnología Desechable**



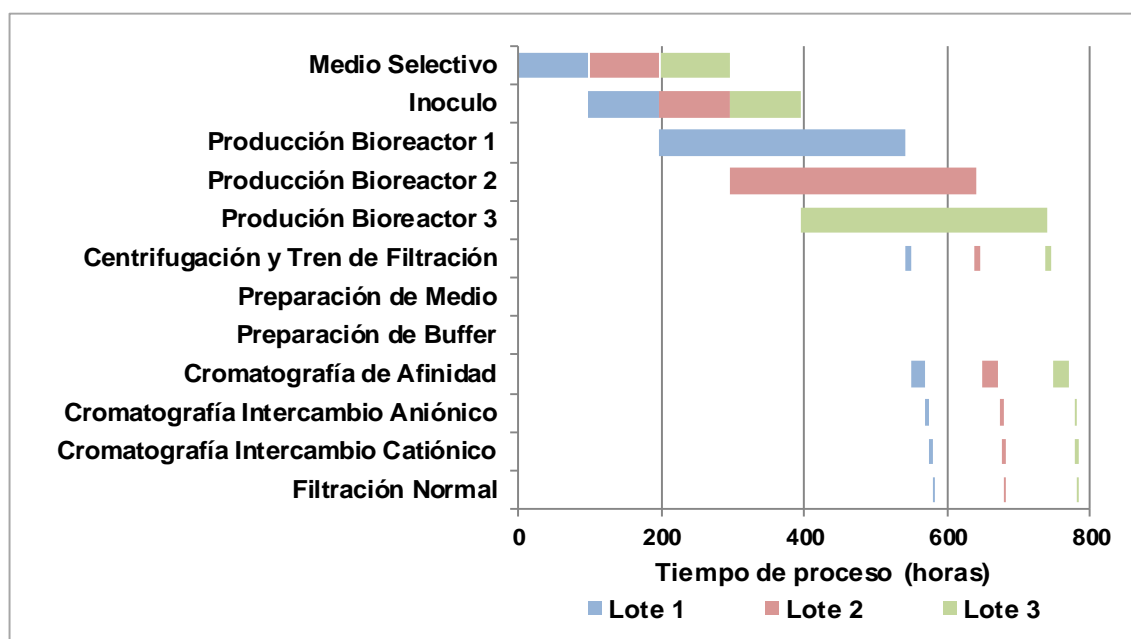
Parece lógico pensar que este sustancial cuello de botella podría fácilmente eliminarse mediante la introducción de otros dos biorreactores de producción que operasen en paralelo con el existente. Sin embargo, para realizar el análisis de debottlenecking habrá que tener en cuenta otros tres factores:

- la limitación de espacio en planta.
- la necesidad de adquirir equipos auxiliares debido al incremento de capacidad de la planta.
- el incremento en el uso de consumibles ligado a dicho incremento de capacidad.

En este caso específico, dado el diseño compacto de los biorreactores Wave® (1852 mm x 1096 mm x 1120 mm) (GE Healthcare, 2010), el layout de la planta que se ha diseñado en el caso estudio del Capítulo 4 (ver Figura A.4) va a disponer de espacio suficiente para la implantación de otros dos biorreactores de producción de 100 L sin la necesidad de realizar ningún tipo de obra civil que pudiese incrementar sustancialmente el capital inicial requerido para eliminar el cuello de botella.

Asimismo, será necesario aumentar la capacidad de almacenamiento de buffer para poder tratar el incremento de producto en la etapa de purificación. Esto se llevará a cabo mediante la adición de dos equipos refrigeradores, que contribuirán al aumento del capital inicial requerido. Una vez que se han introducido todas las modificaciones necesarias a nivel de equipos para romper el cuello de botella, se va a realizar un diagrama PTO con la nueva estrategia de operación de la planta Figura 73.

**Figura 73: Diagrama de Integración de Tiempos de Operación Después de Debottlenecking, Tecnología Desechable (Usar Rojo y Verde Claro)**



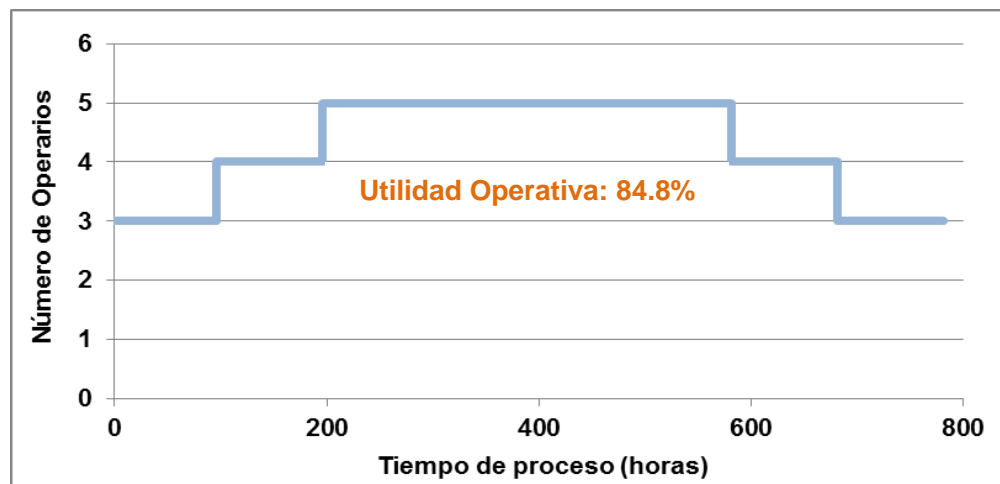
Como se puede observar en la Figura 73, mediante la aplicación de técnicas de *debottlenecking* se ha reducido el tiempo necesario para producir tres lotes consecutivos de producto de 1,270 horas a 782 horas. Este estudio demuestra así que, a diferencia de lo que podría esperarse, se pueden conseguir reducciones en los

tiempos de proceso mucho más importantes cuantitativamente mediante el diseño de una estrategia operativa óptima que mediante la sustitución de tecnologías convencionales por tecnologías desechables en planta (reducción de 1,288 a 1,270 horas de proceso para tres lotes consecutivos de producto, ver capítulo 4).

Este nuevo diagrama de PTOs para la nueva configuración operativa de la planta se va a emplear como base para poder estimar las necesidades de mano de obra.

Aplicando una metodología similar a la presentada en la Sección 4.11 del Capítulo 4, es posible pues obtener el nuevo perfil de necesidad de mano de obra. A partir de este perfil se puede estimar el número total de operarios requeridos y por tanto también su coste anual. Como se puede apreciar comparando las Figuras 74 con la Figura 61 (capítulo 4), la nueva estrategia operativa necesitará un operario más en planta (y por tanto los costes de mano de obra serán mayores), debido a la mayor concentración de actividades una vez roto el cuello de botella. La utilidad operativa también se ha incrementado ligeramente (de 84.5% a 84.8%).

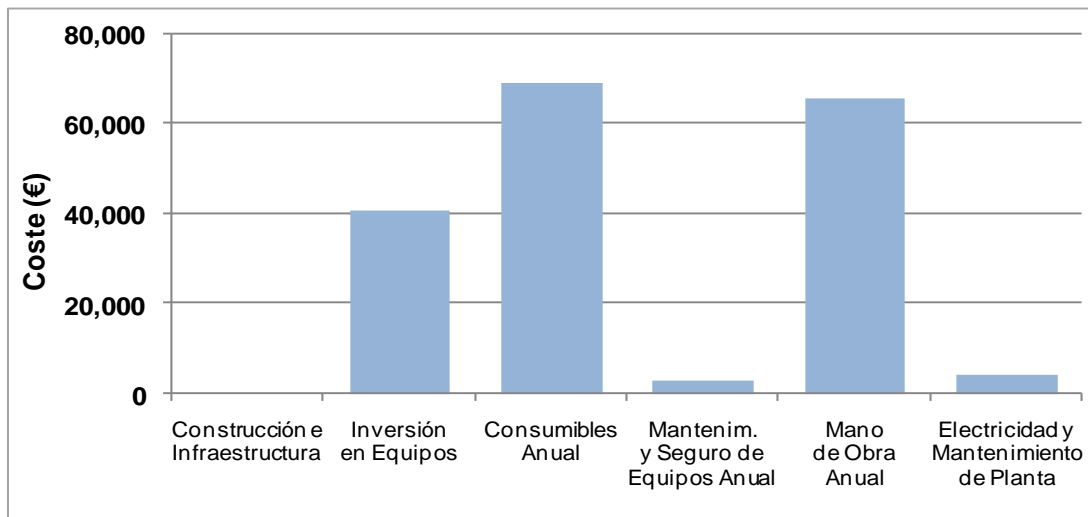
**Figura 74: Perfil de Mano de Obra para la Producción de 3 Lotes Consecutivos Empleando Tecnología Desechable con *Debottlenecking***



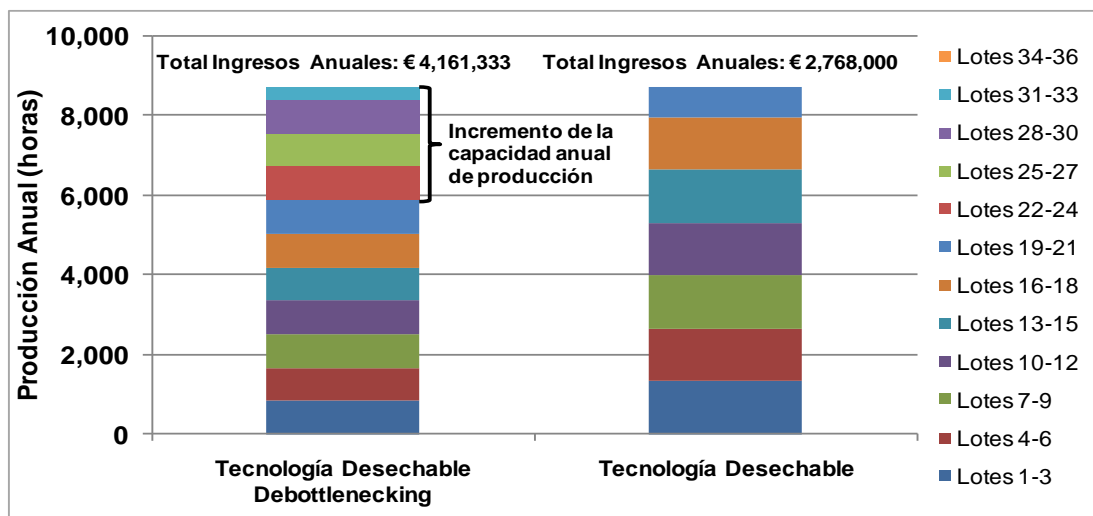
El incremento de los costes asociados a la amortización de equipos y a la mano de obra en planta debido a la nueva estrategia operativa, se va a ver compensado por el aumento de la capacidad de producción, lo que va a permitir incrementar la facturación anual de la planta siempre y cuando se disponga de la demanda de clientes suficiente interesados en manufacturar sus anticuerpos monoclonales.

Las Figuras 75 y 76 muestran tanto una comparativa del incremento de costes de la nueva configuración operativa (Figura 75), como una comparativa del incremento la capacidad máxima de facturación anual para la planta desechable (Figura 76), tomando como referencia la estrategia de operación empleada en el Capítulo 4.

**Figura 75: Incremento de los Costes de Planta Asociados a la Implementación de la nueva Configuración Operativa con Debottlenecking**



**Figura 76: Incremento de los Ingresos Anuales Asociados a la Implementación de la nueva Configuración Operativa con Debottlenecking**

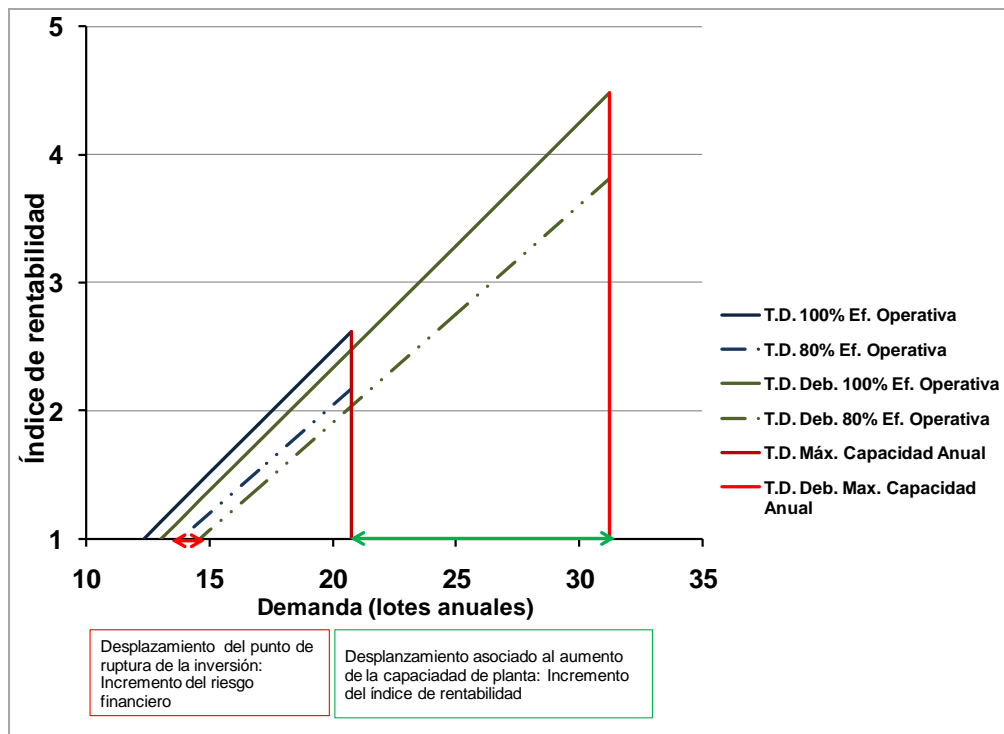


Así, una vez analizado el impacto que la nueva configuración operativa va a tener tanto en el posible incremento de facturación como en los costes de producción anuales de la

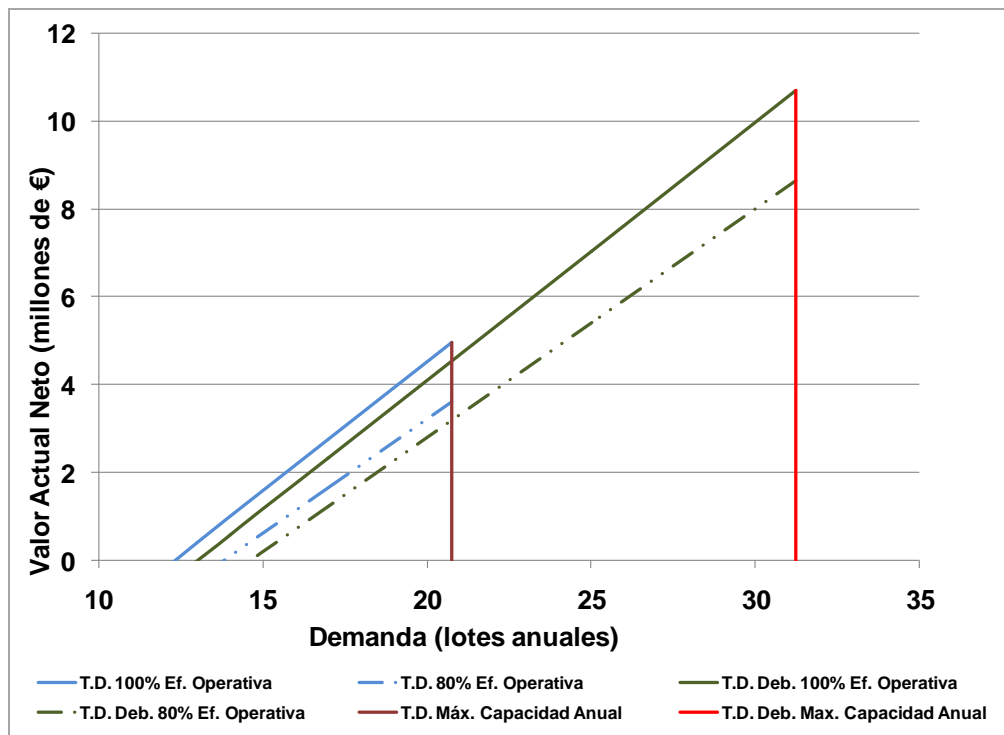


planta, va a ser posible calcular el valor actual neto de esta alternativa. Sin embargo, será importante tener en cuenta que una de las limitaciones a las que se enfrenta toda evaluación económica es que no se puede predecir con exactitud la demanda anual de clientes, y por tanto se desconoce si va a existir demanda suficiente para utilizar todo el incremento de capacidad de producción anual de la planta que se ha obtenido como consecuencia de la eliminación del cuello de botella. Para evitar esta limitación, se ha decidido nuevamente recurrir a un análisis de sensibilidad tanto del VAN como del índice de rentabilidad frente a la demanda de producción y a la eficiencia operativa, pudiendo así comparar los resultados obtenidos con los del caso estudio base presentados en el Capítulo 4 (Figuras 77 y 78). A continuación se llevará a cabo la discusión de los resultados obtenidos.

**Figura 77: Análisis de Sensibilidad del Índice de Rentabilidad Frente la Demanda y a la Eficiencia Operativa Comparando el Escenario Inicial Propuesto para la Planta Desechable con Debottlenecking**



**Figura 78: Análisis de Sensibilidad del VAN Frente la Demanda y a la Eficiencia Operativa Comparando el Escenario Inicial Propuesto Para la Planta Desechable con Debottlenecking**



#### 5.4 Discusión de Resultados y Conclusiones

Este Capítulo ha corroborado de una manera cuantitativa la opinión de muchos líderes de la industria biofarmacéutica según los cuales no se pone suficiente atención a la estrategia operativa en la etapa de diseño de la planta, lo que puede lastrar la maximización de la utilidad anual de la planta y por tanto tener un impacto importante en el retorno de la inversión.

Tal y como se refleja en la Figura 77, el índice de rentabilidad de plantas destinadas a la producción de anticuerpos monoclonales biosimilares para ensayos clínicos de Fase I es muy sensible a la facturación anual de la planta, o lo que es lo mismo, a su capacidad máxima de producción asumiendo que el precio de mercado de anticuerpo monoclonal se mantenga constante en los próximos años (Frost & Sullivan, 2011).

Así, se ha demostrado como mediante el incremento del capital de inversión inicial necesario para adquirir dos biorreactores Wave® de 100 L de capacidad, aumentar las capacidades de almacenamiento de tampón e incrementar las necesidades de mano de obra en planta para lidiar con la nueva configuración operativa, se ha conseguido aumentar la capacidad anual de la planta un 33% (10 lotes por año más que mediante la configuración inicial). Como consecuencia del incremento de capital inicial necesario y de las necesidades de mano de obra, el punto de ruptura de la inversión apenas se ha desplazado de 14 a 15 lotes de producción, asumiendo una eficiencia operativa del 80%. Por tanto, parece claro que los beneficios asociados a la introducción de nuevos equipos y mano de obra en planta para conseguir la ruptura del cuello de botella y generar un aumento de la capacidad anual van a ser mucho mayores que los riesgos asociados a los mayores costes de la nueva configuración operativa.

Este estudio pone así en evidencia los problemas de pérdida de capacidad productiva que puede experimentar una planta en cuyo diseño previo se ha primado la racionalización del capital de inversión inicial sobre el análisis de la estrategia operativa de proceso, mostrando el impacto económico que dicha racionalización de capital inicial puede tener en la explotación de la planta. Así, tal y como se muestra en la Figura 78, en el óptimo caso de contar con la demanda de clientes necesaria para poder operar la planta al máximo de su capacidad, y asumiendo una eficiencia operativa del 80%, la introducción de estrategias de *debottlenecking* puede multiplicar el valor actual neto de la planta, incrementándolo en el escenario presentado aquí desde los €5.0 millones hasta los €10.7 millones.

Por último, cabe mencionar que la realización de estudios similares al recogido en este Capítulo, donde se analizan y evalúan diferentes estrategias de operación frente al índice de rentabilidad y al valor actual neto de la inversión puede resultar de gran utilidad para la toma de decisiones de una compañía. La elaboración de estos estudios antes de proceder al diseño final del proceso operativo puede ayudar a hacer entender la importancia de la eliminación de cuellos de botella de planta tanto al director financiero como a los accionistas de una CMO, facilitando así el posible acceso a una mayor cantidad de capital inicial requerido para la adquisición de los equipos que permitan implementar la configuración operativa óptima.

## CAPITULO 6

### Evaluación y Selección de la Localización Idónea para una Planta de Biomanufactura de Productos Biosimilares (Fase I) y Estrategias Gubernamentales para la Captura de Valor en la industria Biofarmacéutica

#### 6.1 Introducción

Mediante la aplicación de la metodología PTO, en los Capítulos 4 y 5 se ha logrado determinar tanto la tecnología como la estrategia de operación que permite maximizar el valor actual neto de la inversión de los operadores contractuales de manufactura destinados a la producción de anticuerpos monoclonales para ensayos clínicos de Fase I. Sin embargo, aquellas compañías dispuestas a invertir en el sector de la biomanufactura, tendrán también que evaluar el impacto que puede tener la localización geográfica de la planta en la viabilidad financiera de su modelo de negocio. Este Capítulo tendrá como objetivo determinar el impacto de factores geográficos y sociopolíticos en el retorno de la inversión, tales como el acceso a mano de obra cualificada, el coste de dicha mano de obra y muy especialmente, los incentivos fiscales promovidos por un determinado gobierno para estimular la industria de la biomanufactura en ese país, así como analizar los beneficios que dichos gobiernos pueden obtener al desarrollar planes sectoriales destinados tanto a la atracción de filiales extranjeras como al desarrollo de compañías locales en la industria de la biomanufactura.

## **6.2 Requisitos e Implicaciones de la Industria Biofarmacéutica para Invertir en un Determinado País.**

Las dinámicas de subcontratación en la industria biofarmacéutica han evolucionado mucho en los últimos años. A diferencia de lo que se puede pensar, el denominador común entre los diferentes operadores contractuales de biomanufactura no va a ser únicamente el reducir los costes de producción basando sus operaciones en aquellos países con menores costes de mano de obra elevando así sus márgenes de beneficio. Existen otros factores que van a ser clave a la hora de determinar la localización óptima de las operaciones de biomanufactura. En esta sección se propone así examinar todos estos factores, como pueden ser el acceso a mano de obra cualificada, la proximidad a centros de I+D y los diferentes programas de incentivos fiscales que puede poner en marcha un determinado gobierno con el objeto de intentar atraer capital extranjero al sector biofarmacéutico y fortalecer así su industria.

### **6.2.1 Acceso a Manufactura de Bajo Coste**

La tendencia a externalizar actividades de manufactura a localizaciones con acceso a mano de obra barata fue iniciada por compañías de la industria del acero y textil (Kojima, 2000). En este tipo de industrias, con procesos de manufactura relativamente simples, con un alto coste de capital humano, bajos márgenes de beneficio operacional y donde no se requiere mano de obra altamente cualificada; los bajos salarios asociados a países en vías de desarrollo y por consiguiente la reducción en los costes de producción han sido el factor fundamental que han impulsado la relocalización de plantas de manufactura (Kojima, 2000). A esta disminución en costes salariales hay que añadir también tanto los menores costes de infraestructura y obra civil como la reducción de otros gastos operacionales de planta (electricidad, agua potable). En las últimas dos décadas, los países del sudeste asiático se han convertido así en una opción atractiva para la relocalización de plantas de manufactura ubicadas en países occidentales. Así, por ejemplo, los costes operativos de una planta de biomanufactura ubicada en la India puede llegar a ser hasta un 50% inferior que si esa misma planta estuviese ubicada en países desarrollados, mientras que el gasto salarial en la misma industria representa sólo un 30% del nivel europeo y un 20% del de EE.UU.(PwC, 2008).

Sin embargo, en el caso específico de la industria de la biomanufactura, no se debe olvidar que el requerimiento más crítico para una CMO será asegurar la calidad y seguridad del producto final que va a ser inyectado en seres humanos. Asimismo, a medida que se produce el crecimiento y desarrollo económico de los países en vías de desarrollo, las diferencias tanto entre los costes salariales como de infraestructura van a ir disminuyendo y convergiendo hacia valores similares a los de países desarrollados. De hecho, algunos países considerados en vías de desarrollo algunos años atrás, están comenzando a ser víctimas de su propio éxito, y su progreso económico está desembocando en la rigidez de su mercado laboral y en el aumento de los salarios. Por ejemplo en Singapur o Puerto Rico, los costes de la mano de obra altamente cualificada son ya comparables con los de las regiones desarrolladas del Oeste de Europa.

Por otra parte, aunque países como Camboya y Vietnam parecían haberse convertido en potenciales objetivos de la industria como productores de bajo coste, se están quedando ya rezagados en la atracción de capital extranjero cuando se compara con otras localizaciones del Sudeste Asiático debido en gran parte a la escasa disponibilidad de mano de obra cualificada para llevar a cabo procesos de biomanufactura.

A pesar de que se espera que los bajos costes de producción sigan siendo un factor importante a la hora de decidir la implantación de una planta de biomanufactura en el futuro, este no va a ser ni el único ni el principal factor en consideración por los operadores contractuales de biomanufactura para basar su decisión.

### **6.2.2 Acceso a Mano de Obra Cualificada**

Varias fuentes bibliográficas (Hilton & National Research Council (U.S.), 2008) han documentado el hecho de que desde principios del siglo XXI, se ha experimentado un incremento en la demanda mundial de mano de obra altamente cualificada como consecuencia tanto de la rapidez de los cambios tecnológicos en la industria como al incremento de la competencia en los mercados globales. En línea con esta tendencia, la industria de la biomanufactura también requiere mano de obra con una considerable capacitación en nuevas tecnologías, empleando fundamentalmente recursos humanos cualificados en biología molecular, bioquímica e ingeniería química, así como en administración y gestión de proyectos. Reynolds (2010), define dos perfiles de trabajadores según el nivel de capacitación dentro de la industria de la biomanufactura:

- Mano de obra altamente cualificada – Se incluye aquí aquel personal con cualificaciones de Masters y/o Doctorados, y este grupo suele suponer el 20-25% del número total de empleados de una planta.
- Mano de obra especializada – Se incluyen aquí graduados con grados en ciencias y/o graduados de programas de nivel técnico con amplia experiencia profesional, suponiendo el 75-80% del número total de los empleados de una planta.

El acceso a talento va a ser por tanto un factor clave en la toma de decisiones para la ubicación de las operaciones de biomanufactura, dado que cualquier mínimo fallo en el proceso de manufactura de un producto biofarmacéutico puede tener consecuencias muy graves para la salud de los pacientes en estudios clínicos, y en consecuencia también la reputación del operador contractual de manufactura. Las recientes muertes de pacientes en los EE.UU. vinculadas al consumo de heparina contaminada procedente de China han ensalzado todavía más si cabe los estándares de calidad y seguridad en la administración de productos biofarmacéuticos como factor crítico para la industria (Reynolds, 2011).

Si bien la implantación de plantas de biomanufactura en un determinado país va a depender por tanto en gran medida del acceso a mano de obra cualificada y de la capacidad para generar innovación industrial en dichos países, es también importante mencionar que la globalización del mercado laboral y la libre circulación de trabajadores en zonas económicas comunes como el caso de la Unión Europea, ha proporcionado mayores opciones a los operadores contractuales de manufactura para basar sus operaciones (Reynolds, 2012). Por ejemplo, aquellas compañías que seleccionaron Irlanda como el lugar óptimo para implantar sus centros de manufactura, lo hicieron no sólo porque eso les permite tener fácil acceso al mercado laboral irlandés, sino también a aquellos graduados europeos de las universidades más prestigiosas en cualificaciones relacionadas con la industria de la biomanufactura y que gracias a la libre circulación de trabajadores pueden acceder a esos puestos de trabajo en plantas de biomanufactura en Irlanda.

Aunque tal y como se ha reflejado en esta sección el acceso a mano de obra altamente cualificada será esencial para atraer inversión en biomanufactura en un determinado país, otros factores tales como la provisión de exenciones fiscales e incentivos

económicos van a jugar también un papel decisivo en la decisión final de una compañía para implantarse en un determinado país.

### **6.2.3 Programas de Exenciones Fiscales e Incentivos Económicos para Fomentar la Inversión**

En la última década, los programas de incentivos fiscales proporcionados por diferentes gobiernos han ido adquiriendo mayor importancia, hasta el punto de jugar un papel clave en la toma de decisiones para implantación de las operaciones de manufactura. En el caso específico de la industria biomanufacturera, el acceso a regímenes fiscales que ofrecen una reducción considerable en el impuesto de sociedades se ha convertido en un instrumento eficaz para atraer inversión a un determinado país (Reynolds, 2009).

Basándose en estos principios, y unido a la reticencia de muchas CMO a emplazar complejos procesos de manufactura en localizaciones caracterizadas por sus bajos costes de producción pero con un déficit de mano de obra cualificada, un número de países entre los que destaca Irlanda, Singapur, Puerto Rico y Suíza han promovido e impulsado diferentes paquetes de incentivos fiscales y económicos muy atractivos para los operadores contractuales de manufactura, lo que ha ayudado a atraer inversión de capital extranjero en la industria biomanufacturera del país. A estos cuatro países, Irlanda, Singapur, Puerto Rico y Suíza, se les suele denominar en la industria de la biomanufactura bajo el pseudónimo anglosajón *TALs* (*Tax-Advantaged Locations*) (Reynolds, 2010), por la extensión con la que han empleado y emplean estos programas de incentivos fiscales con el objeto de captar inversión en este particular sector industrial.

Así, a pesar de presentar mayores costes de producción, estos países están consiguiendo atraer inversión en la industria de la biomanufactura gracias a la combinación de varios factores altamente apreciados por los operadores contractuales de biomanufactura como son: (1) Acceso a una mano de obra fiable y altamente cualificada, (2) Proximidad a centros de I+D a la vanguardia mundial en el desarrollo de productos biofarmacéuticos, (3) mejores estándares de seguridad y calidad del producto, (4) mejores eficiencias operativas y, sobre todo, (5) **una serie de exenciones fiscales e incentivos para fomentar la atracción de inversión en la industria de biomanufactura.**



Así, Irlanda ofrece un impuesto de sociedades que oscila entre el 0 y el 13% a todos aquellos operadores contractuales de biomanufactura que deseen establecerse en el país, dependiendo de la inversión realizada; Puerto Rico ofrece unos valores en el impuesto de sociedades en el rango del 0 a 4% (Reynolds, 2009), mientras que Singapur y Suíza liberan directamente a las compañías de pagar cualquier impuesto de sociedades a las compañías durante un período de 20 años (Tabla 6).

**Tabla 6: Impuesto de Sociedades para las Biofarmacéuticas en Varios Países**

País	Tasa de Impuesto (%)	Comentarios
<b>Singapur</b>	0%	Los primeros 20 años libres de impuestos, negociable después. Incentivos para la capacitación de los empleados.
<b>Suiza</b>	0%	Los primeros 20 años libres de impuestos, luego las tasas son negociables por anticipado.
<b>Puerto Rico</b>	0-4%	Subsidios para la capacitación de los empleados y para la construcción de infraestructura.
<b>Irlanda</b>	0-13%	Dependiendo de la Fase de producción, subsidios para la capacitación de los empleados, y para el desarrollo de la infraestructura.
<b>EE.UU.</b>	38%	Tasa corporativa de impuestos. Tanto los incentivos fiscales como subsidios económicos son proporcionados a nivel de gobierno estatal.

*Fuente: Reynolds (2010)*

Adicionalmente a estos incentivos fiscales basados en la reducción del impuesto de sociedades, la mayoría de estos países han introducido paquetes de medidas donde ofrece también otros incentivos tales como subsidios o ayudas para el desarrollo de infraestructura y programas para la capacitación y especialización de recursos humanos, con el objeto que los operarios y supervisores de planta adquieran los mejores estándares de producción de la industria, lo que repercutirá positivamente tanto en los estándares de calidad del producto final como en la eficiencia operativa de la planta. Mientras que estos diferentes incentivos por aislado no son suficientes para atraer la inversión a un determinado país, cuando se combinan en un solo paquete ofrecen un sólido aliciente que si suele actuar como un factor clave para convencer a los operadores contractuales de manufactura para invertir en los *TALs* en lugar de en países con bajos costes de mano obra. En este sentido, el gobierno de Singapur ofreció a Lonza subsidios en valor de cientos de millones de dólares para que construyera en

este país sus nuevas instalaciones a la vanguardia tecnológica de la industria biomanufacturera, así como para cubrir los gastos asociados con la formación y capacitación de su mano de obra tanto en las instalaciones matriz que Lonza tiene en EE.UU. como en Singapur (Reynolds, 2012).

Con una infraestructura pública bien desarrollada y la oferta de incentivos fiscales para establecer operaciones de biomanufactura, la estrategia empleada por los TAL ha resultado verdaderamente exitosa atrayendo inversión mayoritariamente en la parte de la cadena de valor de la industria biofarmacéutica relacionada con la manufactura. Esto ocurre así porque existen menores barreras de entrada para la implementación de procesos de biomanufactura que por ejemplo para el establecimiento de centros de I+D. Sin embargo, en los últimos años algunos de los TAL han empezado a poner mayor atención en la atracción de inversión en otras partes de la cadena de valor, especialmente en procesos de investigación y descubrimiento de nuevos compuestos biotecnológicos. Irlanda por ejemplo ha implementado un sistema gradual de tasación de forma que el impuesto de sociedades decrece cuanto mayor es el riesgo de las operaciones de una compañía biofarmacéutica implantada en el país. Así, el impuesto de sociedades será menor para la biomanufactura de material clínico para estudios de Fase I que para producción comercial (Reynolds, 2010). De este modo, el gobierno irlandés espera poder atraer más inversión enfocada en la parte inicial (*upstream*) de la cadena de valor de la industria biofarmacéutica, tales como operaciones de I+D para el descubrimiento de nuevas moléculas con potencial terapéutico, lo que debería llevar a la generación de propiedad intelectual (PI) y registro de un mayor número de patentes en el país. Esta estrategia permitirá así a Irlanda repatriar los beneficios que se produzcan en el futuro como consecuencia de la comercialización a nivel mundial de aquellos productos cuya PI esté registrada en el país.

### **6.3 Estrategias a Emplear por un Gobierno para la Captura de Valor en la Industria Biofarmacéutica.**

#### **6.3.1 *Colocation* de las Operaciones de Manufactura con las de I+D en la Industria Biofarmacéutica**

El término anglosajón *colocation* define la tendencia de una determinada industria a emplazar las diferentes partes de su cadena de valor en lugares geográficamente

cercanos, con el objeto de obtener sinergias promovidas fundamentalmente por el intercambio de conocimiento científico y mejorar la interacción y cooperación entre las diferentes funciones de su cadena de valor. La *colocation* aporta además otro beneficio importante, como es el incremento de la productividad como consecuencia de la proximidad geográfica a clientes, proveedores y otros actores de la cadena de valor.

En la industria biofarmacéutica, donde uno de los factores más críticos es la minimización del tiempo empleado entre el descubrimiento y registro de la propiedad intelectual de un potencial medicamento y su lanzamiento al mercado, puede ser de vital importancia el mantener las operaciones de I+D, biomanufactura y desarrollo clínico próximas geográficamente para facilitar así la cooperación entre estas diferentes funciones y compartir el conocimiento científico. Especialmente en las etapas iniciales del desarrollo de una nueva molécula, cuando se tiene que escalar el proceso productivo de dicho compuesto descubierto en laboratorio a una planta donde se produce dicho compuesto en cantidades suficientes para que pueda ser utilizado en los primeros estudios clínicos (Fase I), el hermetismo en lo que refiere a la propiedad intelectual y transferencia de conocimiento del proceso hace que las operaciones iniciales de manufactura de material clínico se intenten mantener próximas geográficamente a las operaciones de I+D (Reynolds, 2010).

Por otra parte, dado que el principal objetivo de la industria biofarmacéutica es la minimización del tiempo empleado en el desarrollo clínico de sus nuevos productos con el objeto de alargar así el tiempo de exclusividad de mercado otorgado por la patente del producto, las compañías van a dar total prioridad a la calidad y la seguridad de sus productos frente a posibles ahorros en costes de manufactura que se podrían producir relocalizando estas operaciones en países lejanos a los centros de I+D pero con mano de obra de bajo coste.

Todos estas características propias de las etapas iniciales del proceso de descubrimiento y desarrollo de un nuevo medicamento van a provocar que las compañías farmacéuticas (o aquellas CMOs dispuestas a establecer una relación contractual con ellas) presenten una clara disponibilidad a emplazar sus operaciones de manufactura para el desarrollo clínico de un producto alrededor de centros de I+D, generalmente en regiones cercanas a clústeres biotecnológicos con fácil acceso a mano

de obra altamente cualificada con las capacitaciones necesarias para producir material para ensayos clínicos con los estándares de calidad requeridos.

Sin embargo, es cierto que en los últimos años, como consecuencia del decrecimiento de la productividad de las actividades de I+D en términos de coste necesario para poner un nuevo producto en el mercado (Scannell, Blanckley, Boldon, & Warrington, 2012), se está comenzado a observar una tendencia caracterizada por la relocalización de estas actividades de mayor valor añadido de la cadena de valor de la industria biofarmacéutica a países en vías de desarrollo tales como China o India. Así, lo que en un principio comenzó con la externalización de los departamentos soporte de la *Big Pharma* tales como recursos humanos e IT, se ha ido expandiendo a CROs y CMOs a medida que es más fácil acceder a mano de obra cualificada en países emergentes con salarios todavía muy inferiores a los de occidente (PwC, 2008). Un ejemplo de esta tendencia es la estrategia desarrollada por AstraZeneca, que en los últimos años ha invertido 3,400 millones de dólares para implementar una red global de centros de I+D compuesta por 11 centros de investigación en 7 países diferentes, enfocando gran parte de esta inversión en países como China y Rusia (BioPlan Associates, n.d.). Sólo el tiempo permitirá juzgar si dicha apuesta tan agresiva por incrementar la productividad de sus actividades de I+D mediante la relocalización en países en vías de desarrollo va a resultar exitosa.

Sin embargo, lo que es seguro es que a medida que esta tendencia de relocalización de centros de I+D a países en vías de desarrollo se extiende entre la *Big Pharma*, se va a ir en cierta manera favoreciendo tanto el asentamiento de las operaciones de biomanufactura en estos países como el incremento de las capacidades de la mano de obra en la región para llevar a cabo estas operaciones.

### 6.3.2 *Backward Linkages* en la Industria Biofarmacéutica

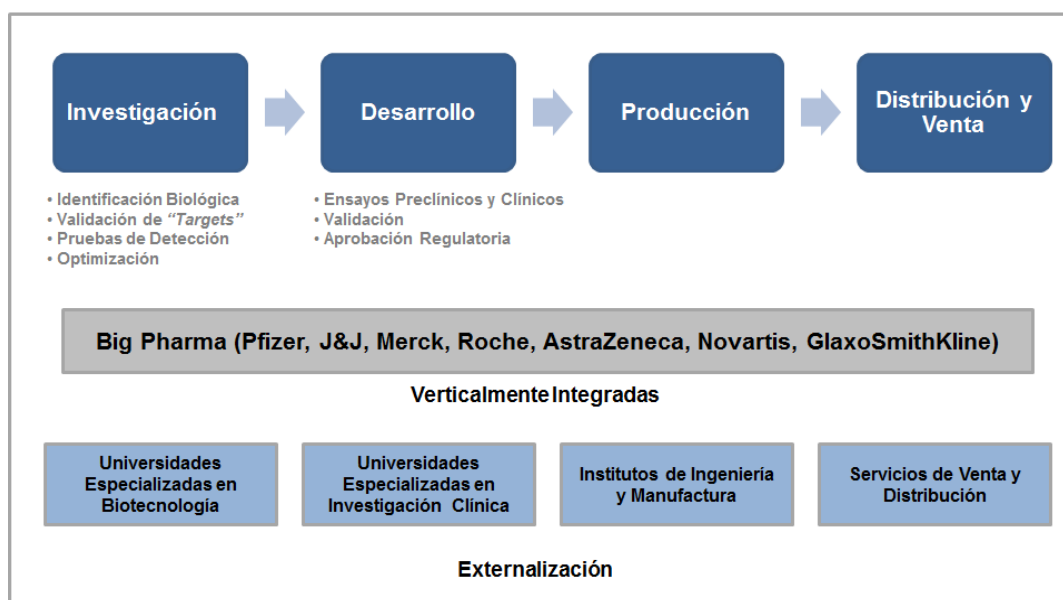
Se denomina *backward linkage* a los vínculos establecidos entre las diferentes partes de la cadena de valor, prestando particular atención al efecto que tiene un incremento de valor en las actividades *downstream* de la cadena en sus actividades *upstream*.

La existencia de una densa red de interacciones a través de la cadena de valor de una determinada industria va a ser la clave para fomentar la eficiencia de los procesos de manufactura, el crecimiento de la productividad, el incremento del nivel tecnológico y la

capacidad de gestión de las compañías envueltas en la cadena de valor, facilitando además el desarrollo de nuevos productos, el intercambio de información, conocimiento e innovación (UNCTAD, 2004). Tal y como se ha visto en el Capítulo 1, la industria biofarmacéutica coopera y establece este tipo de vínculos a lo largo de toda su cadena de valor (Figura 79), y ciertos gobiernos están poniendo cada vez más esfuerzos en intentar atraer a todos los actores de la cadena de valor de esta industria con el objeto de reforzar así su tejido empresarial en actividades diferentes (I+D, biomanufactura, distribución y venta...), pero interrelacionadas entre si.

Un claro ejemplo entre los TAL es la estrategia adoptada por el gobierno de Singapur, que está intentando fortalecer estructuralmente su economía mediante la implementación de políticas que estimulan la interacción entre las diferentes entidades de la cadena de valor de la industria biofarmacéutica, a través de la formación de *backward linkages* entre filiales de compañías multinacionales extranjeras y compañías locales (ODI, 2001).

**Figura 79: Cadena de Valor de la Industria Biofarmacéutica**



Fuente: Castner, J. Hayes, & Shankle (2007)

### 6.3.3 Introducción de Programas Sectoriales para Estimular las Inversiones en el Sector Biofarmacéutico

El éxito de las estrategias adoptadas por un determinado gobierno para atraer tanto inversión de compañías locales como especialmente de capital extranjero (FDI) en el sector biofarmacéutico va a estar unido a la calidad de las infraestructuras básicas que este país pueda ofrecer, la cualificación de la mano de obra y la flexibilidad del mercado laboral de dicho país, así como a los incentivos económicos que pueda proporcionar en forma de exenciones fiscales, subsidios y subvenciones. Asimismo, en estos últimos años, países como China han hecho tremendos esfuerzos para mejorar las condiciones ofrecidas en términos de protección de propiedad intelectual a compañías multinacionales extranjeras del sector biofarmacéutico, factor que años atrás actuaba como barrera de entrada de FDI en el país especialmente en el sector biofarmacéutico, debido al riesgo de sufrir plagios de su propiedad intelectual durante el desarrollo clínico de productos.

La puesta en marcha de programas de desarrollo sectoriales que combinen una buena parte de estas medidas se presenta así como el método más eficaz para conseguir atraer capital de inversión extranjero. A continuación se va a hacer un análisis más detallado de los tres pilares fundamentales de los programas sectoriales que un gobierno puede poner en marcha con el objeto de atraer y retener inversión en la industria de la biomanufactura: (1) *Educación y formación de la mano de obra*, (2) *Formación de clústeres y redes industriales* y (3) *Políticas fiscales*.

**Educación y formación de la mano de obra.** Uno de los mayores desafíos que afrontan los operadores contractuales de biomanufactura a la hora de decidir implantarse en el extranjero es el acceso a un pool de recursos humanos con las capacidades y conocimientos técnicos necesarios para desarrollar con éxito las operaciones de manufactura de anticuerpos monoclonales. El desarrollo de este pool de recursos humanos será requisito esencial para la atracción, retención y expansión de la industria de biomanufactura en un determinado país.

Por lo tanto, los gobiernos deben implementar políticas y reformas del mercado laboral que incentiven el desarrollo de fuertes lazos entre las universidades, las filiales extranjeras de compañías multinacionales implantadas en el país y empresas locales. Según Reynolds (2012), para desarrollar la capacitación técnica y tecnológica de la

mano de obra de un país va a resultar fundamental implementar programas que establezcan enlaces entre las titulaciones universitarias y la industria para asegurar la formación y capacitación de nuevos graduados en materia de las necesidades existentes en el mercado laboral. Este ha sido el camino seguido por el gobierno Irlandés desde la puesta en marcha en 1983 del NPL (National Linkage Program), programa que ha tenido como prioridad fomentar el establecimiento de este tipo de acuerdos universidad-empresa con el objeto de potenciar la capacitación laboral de su comunidad científica. Una consecuencia de la exitosa implementación de estas políticas es el Parque Tecnológico Nacional de Limerick, que desde su fundación en 1984 ha sufrido una rápida expansión basada fundamentalmente en los vínculos establecidos entre universidades, centros tecnológicos, filiales extranjeras de compañías biotecnológicas y empresas locales, hasta convertirse a día de hoy en el primer parque tecnológico de Irlanda, con más de 80 compañías que proporcionan trabajo directo a más de 3,000 trabajadores altamente cualificados, y donde la industria biotecnológica juega un papel fundamental.

Otros países como China y Singapur han puesto notables esfuerzos en incrementar directamente las capacitaciones de sus recursos humanos mediante la implementación de programas que permiten a los alumnos más talentosos de sus institutos de secundaria realizar su formación Universitaria en las mejores universidades del mundo en el ámbito de la biomanufactura. A estos programas hay que unir también la iniciativa de China en la repatriación de expatriados líderes en su campo de investigación para apoyar el crecimiento y desarrollo del sector biotecnológico del país (BioPlan Associates, n.d.). Son todas estas estrategias diferentes con un objetivo común: la capacitación y especialización de la mano de obra de un país en procesos de biomanufactura con el objeto de facilitar a aquellas compañías dispuestas a invertir y establecerse en dicho país el acceso a los recursos humanos necesarios que garanticen el éxito de las operaciones en los procesos de biomanufactura.

**Políticas Fiscales.** Existen diferentes maneras en las que se pueden utilizar la implementación de regímenes fiscales favorables para incentivar la atracción de capital extranjero en un determinado sector industrial, siendo la más común de todas ellas las deducciones en el impuesto de sociedades que ofrecen ciertos gobiernos. Otras estrategias complementarias empleadas en la actualidad por los TAL con el objeto de fomentar la inversión en biomanufactura abarcan incentivos fiscales en aquellas

inversiones que ayuden a potenciar y fortalecer las actividades innovadoras de las compañías dispuestas a invertir en el país, tales como la adquisición de nueva tecnología, formación y entrenamiento de sus empleados y gasto en investigación y desarrollo. Así, los TAL han implementado programas que incluyen desde la implementación de impuestos diferidos en la adquisición de activos fijos, a deducciones fiscales asociadas tanto a gasto en actividades de I+D como a la contratación de empleados locales.

Un ejemplo de este tipo de incentivos fiscales es la estrategia desarrollada por el gobierno de Singapur, que desde el año 2008 ha puesto en marcha un programa de incentivos que incluye una deducción fiscal de un 150% de los costes incurridos en actividades de I+D llevadas a cabo en el país (PWC, 2008). Para la óptima implementación de estos programas, estos deben ir acompañados del compromiso del gobierno por simplificar los procesos burocráticos necesarios para acceder a dichos incentivos fiscales y recortando en la medida de lo posible sus tiempos de aprobación. Este ha sido otro de los factores en los que el gobierno de Singapur también se ha enfocado en estos últimos años. En comparación con China e India, Singapur ofrece el período más corto necesario para ganar aprobación para la realización de ensayos clínicos en el país, solamente tres semanas (Singapore Economic Development Board, 2012), lo que le ha proporcionado una ventaja competitiva para convertirse en la localización más atractiva en Asia para que se implanten compañías cuyo principal objetivo es el de acortar los períodos de desarrollo clínico y lanzar al mercado sus productos lo antes posible.

**Clústeres.** El desarrollo de programas de incentivos fiscales se ha de fortalecer idealmente mediante un incremento de la inversión de los gobiernos regionales con el objeto de fomentar las colaboraciones entre instituciones gubernamentales, industria y universidades, generando agrupaciones industriales regionales con objetivos comunes (*clústeres*). La combinación de todos estos factores se presenta como la receta más adecuada para acelerar el desarrollo de nuevas tecnologías disruptivas en la industria biofarmacéutica (Reynolds, 2012). Según (Europe Inova, 2008), la implementación de políticas industriales para el desarrollo de clústeres biotecnológicos deben estar organizadas a partir de cuatro ejes fundamentales con el objeto de mejorar la conectividad entre las compañías de un determinado clúster: (1) la capacitación de recursos humanos, (2) flexibilidad e interdisciplinaridad, (3) convergencia hacia áreas de



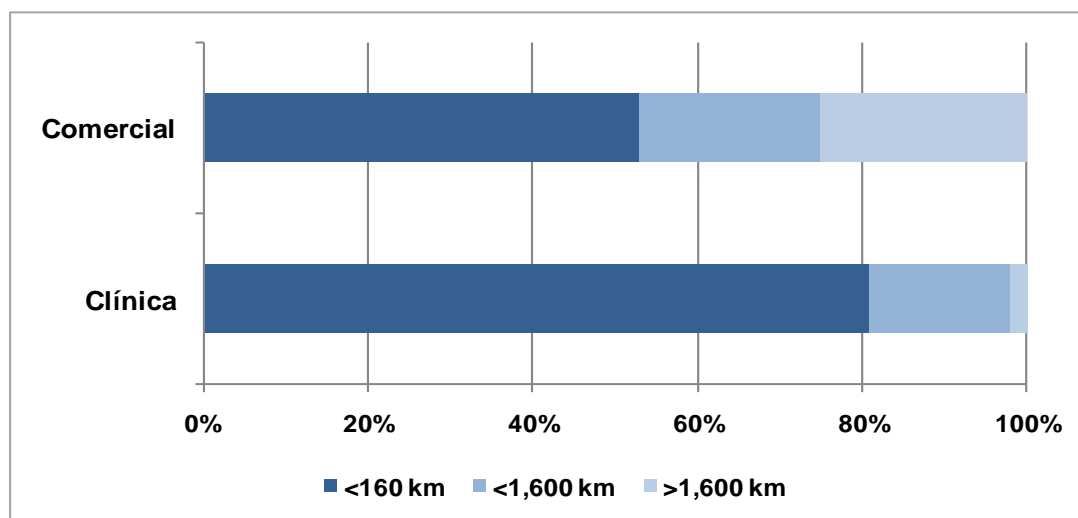
conocimiento común y (4) capacidad para ofrecer rápidas respuestas a cambios tecnológicos.

Este tipo de agrupaciones de compañías biotecnológicas en clústeres permite a su vez reducir tanto el tiempo como el coste de reclutamiento de empleados cualificados, ejerciendo a su vez un impacto positivo en el incremento de productividad y desarrollo de la región en la que se ubican. Basándose en el exitoso desarrollo de los clústeres biotecnológicos europeos, especialmente en Cambridge y Heidelberg, el desarrollo de clústeres se ha convertido en una prioridad entre los encargados de desarrollar las políticas industriales en países en vías de desarrollo.

Según (Reynolds, 2010), va a ser el desarrollo de operaciones de investigación y descubrimiento de nuevos productos en estos clústeres biotecnológicos lo que va a impulsar el crecimiento de la industria biomanufacturera (y no al revés), dado que son los propios centros de I+D de las mayores compañías multinacionales biofarmacéuticas los que actúan como principales clientes en términos de volumen de producción de las CMOs destinadas a la producción de material para ensayos clínicos.

Esta relación de *colocation* entre las operaciones de I+D y biomanufactura en clústeres biotecnológicos queda perfectamente reflejada en la Figura 80. En la actualidad, todavía más del 80% de las plantas destinadas a la producción de material para ensayos clínicos se encuentren emplazadas en un radio inferior a los 160 kilómetros de distancia de las operaciones de I+D de estas compañías (Reynolds, 2010). Esta situación cambia significativamente cuando se compara con operaciones de biomanufactura comercial, donde sólo el 50% se mantiene en un radio inferior a los 160 kilómetros de distancia, debido a la menor necesidad de interacción requerida entre las operaciones de I+D y manufactura comercial en una etapa en la que ya se dispone de un proceso de producción maduro y optimizado.

**Figura 80: Relación Geográfica entre las Actividades de I+D y de Biomanufactura Clínica y Comercial**



*Fuente: (Reynolds, 2010)*

Países como Irlanda, Singapur o Puerto Rico, donde inicialmente se instauró un modelo de biomanufactura sin actividades de I+D, han decidido así realizar importantes inversiones en actividades de I+D en los últimos años, con el objeto de que esta estrategia traiga efectos beneficiosos en el futuro cercano en el fortalecimiento de su industria biomanufacturera (Reynolds, 2010).

A pesar de la importancia de todos los factores analizados hasta ahora en las Secciones 6.2 y 6.3, la razón fundamental para llevar a cabo la elección del emplazamiento de un operador contractual de manufactura seguirá siendo el efecto total que todas estas variables descritas aquí (acceso a mano de obra cualificada, coste de dicha mano de obra, incentivos fiscales, programas de formación de recursos humanos, etc.) tengan en la maximización del valor actual neto de la inversión que una compañía esté dispuesta a realizar en un determinado país, y dicho análisis será el que se pase a realizar a continuación como principal contribución de este capítulo.

## 6.4 Metodología

En la actualidad, existen tres tendencias bien definidas a la hora de decidir la localización geográfica de una planta de biomanufactura:

- 1) **Implantación en países desarrollados con acceso a mano de obra altamente cualificada**, proveniente de centros de investigación o universidades de prestigio internacional en el campo de la biotecnología. Estas plantas suelen estar situadas en clústeres o parques tecnológicos con un marcado desarrollo de la industria biofarmacéutica. Los clústeres biotecnológicos de Cambridge y Oxford en Reino Unido, Heidelberg en Alemania, o el denominado “Medicon Valley” (MediconValley, 2011) sueco-danés son ejemplos de este tipo de implantación. La decisión para el establecimiento de una CMO en este tipo de clústeres está basada normalmente en la oportunidad de negocio que presenta el acceso a contratos con nuevas start-ups biotecnológicas que desarrollan anticuerpos monoclonales innovadores pero que no tienen la capacidad suficiente para manufacturar la cantidad requerida para ensayos clínicos de Fase I. Como caso representativo de esta tendencia en este Capítulo se va a estudiar la implementación de plantas de biomanufactura en **Reino Unido**.
- 2) **Implantación en países en vías de desarrollo con acceso a mano de obra de bajo coste**. Esta tendencia de externalizar las actividades de manufactura a localizaciones con acceso a mano de obra barata fue iniciada por compañías de la industria del acero y textil (Kojima, 2000), cuyos procesos de manufactura tenían un alto coste en capital humano, no requerían de mano de obra especializada y presentaban en general bajos márgenes de beneficio operacional. Sin embargo, en los últimos años esta tendencia ha ido extendiéndose cada vez más a otros sectores industriales a medida que ha ido resultando más fácil acceder a mano de obra cualificada en países en vías de desarrollo como consecuencia tanto de la globalización del mercado laboral como del aumento de la calidad de los sistemas de educación en estos países. El incremento experimentado por China en el sector de la manufactura en las dos últimas décadas es el ejemplo más significativo de esta tendencia (Vogel, 2011), y va a ser por tanto **China** el escenario propuesto en este Capítulo para analizar la implantación de plantas de biomanufactura en países en vías de desarrollo con acceso a mano de obra de bajo coste.
- 3) **Implantación en países desarrollados donde se han implementado políticas industriales** muy bien definidas y que han seleccionado la industria de **biomanufactura como sector estratégico para el desarrollo de su economía**. Irlanda, Puerto Rico, Suiza y Singapur son los principales países que han implementado esta estrategia con un éxito notable de captación de inversión extranjera en plantas de biomanufactura. Para ello, estos países han puesto en

funcionamiento una serie de incentivos fiscales y subsidios con el fin de atraer inversión en la industria de la biomanufactura, crear puestos de trabajo en el sector y aprovechar las sinergías que pueden surgir en el país en otras industrias relacionadas, como puede ser la industria biotecnológica o la biomédica. En este Capítulo se va a estudiar en más detalle las políticas implementadas por el gobierno de *Singapur*.

Para poder analizar cuál de las estrategias de implantación geográfica de la planta genera un mayor valor actual neto para los inversores de una CMO, en este Capítulo se van a diseñar tres diferentes escenarios que representan las tres tendencias mencionadas en la introducción. Esto permitirá así realizar una detallada comparación económica entre las tres alternativas para la implantación geográfica de la planta. Los escenarios de implantación seleccionados van a ser (1) **Reino Unido**, (2) **China** y (3) **Singapur**, tomando como base de partida una planta de características exactamente idénticas a la obtenida como configuración operativa óptima en el Capítulo 5. Sin embargo, antes de entrar más en detalle con la evaluación financiera de los 3 diferentes escenarios, resulta fundamental conocer qué tipo de incentivos proporciona cada uno de estos gobiernos con el objeto de impulsar el desarrollo de la industria de biomanufactura en el tejido industrial del país.

### 6.5 Incentivos Fiscales para el Desarrollo de la Industria Biofarmacéutica

#### 6.5.1 Reino Unido

Reino Unido, a través de sus Consejos Superiores de Investigaciones Científicas de Biotecnología (BBSRC) e Ingeniería (EPSRC) ha puesto en marcha recientemente el programa BRIC (Bioprocessing Research Industry Club) con el objetivo de fomentar e incentivar inversión en la investigación de nuevos procesos en la industria de la biomanufactura entre las compañías afincadas en el país (BBSRC, 2012). Sin embargo, el gobierno no ha establecido ningún régimen fiscal prioritario para las operaciones de biomanufactura, y según la reforma de ley aprobada a finales del año 2010, el impuesto de sociedades se sitúa en el 23% al igual que para cualquier otro tipo de planta de manufactura (HM Revenue and Customs, 2012).

### 6.5.2 China

El impuesto de sociedades sobre beneficios en la República Popular China es de un 25% (Ernst & Young, 2011a). El gobierno chino ha puesto en marcha recientemente varias políticas de incentivos fiscales para atraer y desarrollar ciertos sectores estratégicos dentro de su tejido industrial. Así, ha implementado programas de reducción fiscal sobre el impuesto de sociedades para compañías que operan en el desarrollo de nuevas tecnologías, desarrollo de software y en la producción de circuitos integrados (Ernst & Young, 2011a). Sin embargo, dado que la industria de biomanufactura no se encuadra dentro de ninguno de estos sectores estratégicos potenciados por el gobierno, los beneficios obtenidos a través de las operaciones de la planta para producción de anticuerpos monoclonales serán tasables al 25%.

### 6.5.3 Singapur

En los últimos 40 años, Singapur ha experimentado una vertiginosa reconstrucción, pasando de ser uno de los territorios más marginales del continente asiático justo después de su independencia de Malasia en 1968, a convertirse en una de las economías más dinámicas del mundo en la actualidad, gracias fundamentalmente a la implementación de políticas industriales extraordinariamente exitosas. Singapur es considerada a día de hoy como la segunda economía más competitiva del mundo según el 2011-2012 Global Competitiveness Report del World Economic Forum (World Economic Forum (WeF), 2012). Sus instituciones gubernamentales son referencia a nivel mundial tanto por su eficiencia como por su transparencia y ausencia de corrupción. Asimismo, cuenta con un mercado laboral muy eficaz, donde se disponen de mano de obra cualificada para establecer cualquier tipo de actividad empresarial, o con la voluntad del gobierno de reclutar internacionalmente aquel talento necesario para el desarrollo de una determinada actividad de negocio y que no esté presente en el país. Singapur cuenta también con unas infraestructuras públicas a la vanguardia mundial, con excelentes carreteras, puertos y aeropuertos. Además de todo esto, la competitividad del país se ve reforzada a través de un fuerte enfoque en programas educativos tanto universitarios como profesionales, lo que genera un pool de recursos humanos altamente preparados para afrontar las cambiantes necesidades de la economía global.

Entre las diferentes políticas industriales implementadas por el gobierno de Singapur en las últimas décadas, merecen especial atención los incentivos fiscales diseñados para impulsar la inversión en aquellos sectores que el gobierno considera estratégicos para su economía, que incluyen específicamente la industria de la biomanufactura. Así, aquellas compañías dedicadas a la producción de anticuerpos monoclonales que se decidan establecer en Singapur estarán exentas del impuesto de sociedades sobre beneficios durante sus primeros 20 años de operación (Reynolds, 2010). A estos beneficios fiscales, hay que añadir además el compromiso del gobierno de Singapur de costear el entrenamiento específico en procesos de biomanufactura que necesiten los futuros operarios de planta. Consecuentemente esta medida reduce la posibilidad de un posible rechazo de compañías a invertir e instalarse en el país debido a la carencia de mano de obra altamente cualificada. La aplicación de este conjunto de políticas ha sido sin lugar a dudas el motor que ha llevado a Singapur convertirse en un auténtico clúster mundial de la industria de la biomanufactura (Singapore Economic Development Board, 2012).

### **6.6 Comparativa de Costes entre los Tres Escenarios**

A continuación se procede a realizar un análisis comparativo entre los tres escenarios en lo que se refiere a costes de equipos y consumibles, costes de infraestructura, mano de obra, mantenimiento y electricidad.

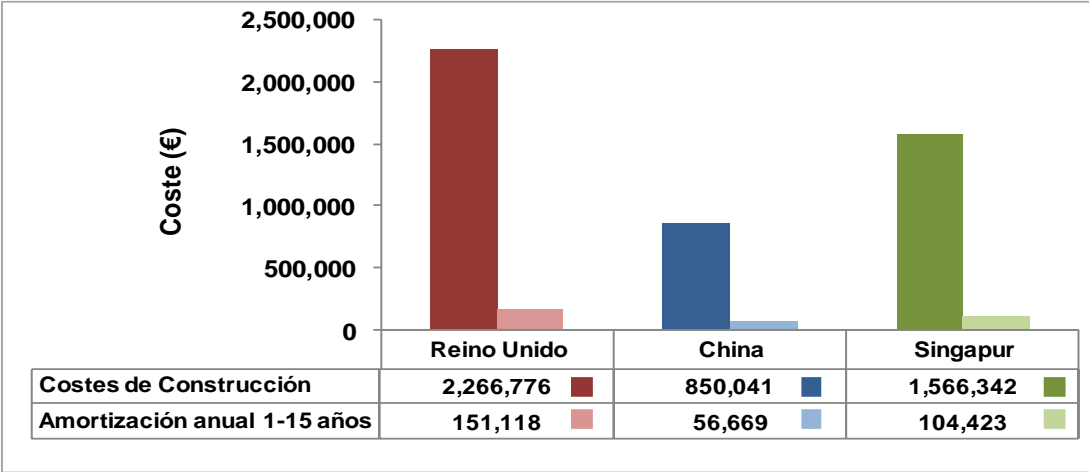
#### **6.6.1 Costes de Equipos y Consumibles**

Al igual que en otras partes de la cadena de valor de la industria biofarmacéutica, los proveedores de equipos y consumibles de tecnología desechable actúan en *un oligopolio dinámico con competencia substancial* (Reynolds, 2010), lo que unido al carácter global de la industria de biomanufactura, va a provocar que no existan diferencias significativas en sus costes entre diferentes localizaciones geográficas, con lo que se va a asumir que los costes tanto de equipos como de consumibles son similares para los tres escenarios.

6.6.2 Costes de Infraestructura

La diferencia de coste en la construcción de la infraestructura y obra civil de la planta va a tener un impacto muy significativo en el valor actual neto de la inversión. Basándose en los trabajos de Sinclair (2010) sobre costes de infraestructura en instalaciones de biomanufactura en diferentes localizaciones geográficas, ha sido posible estimar los costes de construcción de la planta para cada uno de los tres escenarios, y a partir de aquí determinar los costes de amortización anual (ver Figura 81).

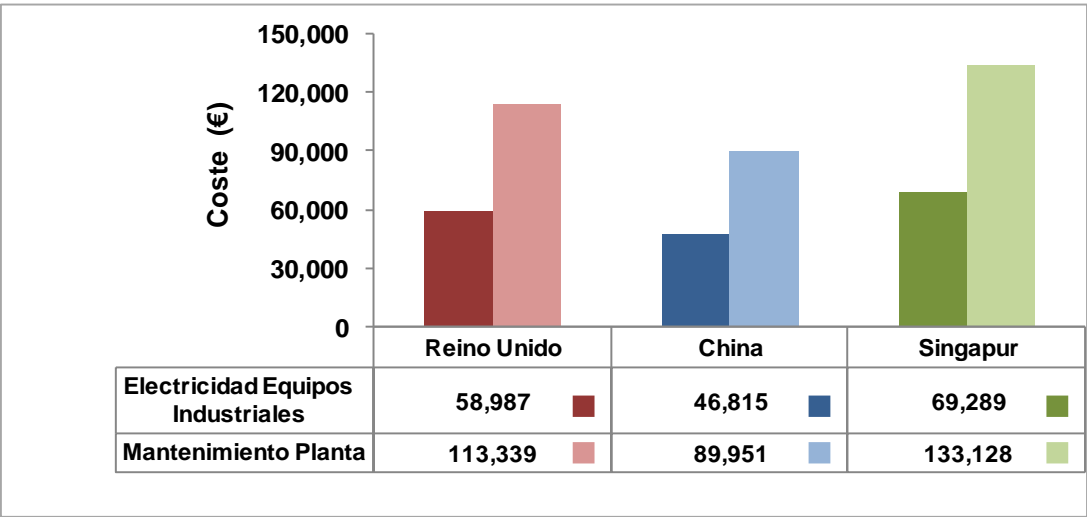
Figura 81: Comparativa de los Costes de Infraestructura entre los 3 Escenarios



6.6.3 Costes de Mantenimiento y Electricidad

La variación en los costes para el mantenimiento de planta (calefacción, aireación y mantenimiento de diferencias de presión en las salas limpias de proceso) y el consumo eléctrico de equipos para los tres diferentes escenarios vendrá fundamentalmente marcada por la variación en el precio del Kwh entre las diferentes localizaciones. A partir de (China Electricity Council, 2012; IEA, 2012) se ha podido estimar la diferencia anual en costes de mantenimiento de planta y consumo eléctrico de equipos (ver Figura 82).

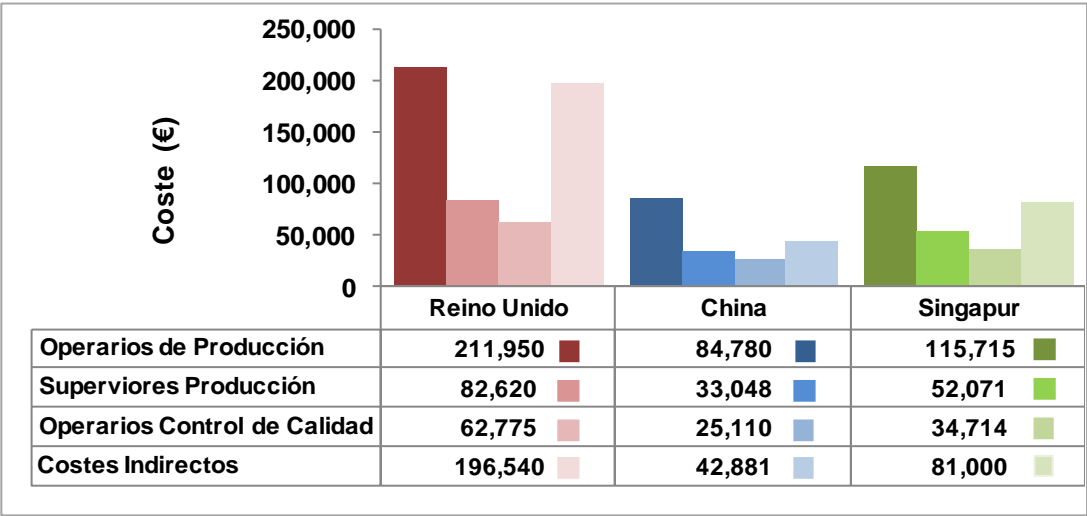
Figura 82: Comparativa de los costes de Consumo Eléctrico Anual de Equipos y Mantenimiento de Planta entre los 3 Escenarios



6.6.4 Costes de Mano de Obra

Diversas fuentes bibliográficas (Ceglowski & Golub, 2007b; Kelly Services, 2010b; Kochman, 2007) recopilan datos de salarios anuales medios por país para un puesto específico en una planta de biomanufactura de anticuerpos monoclonales. A partir de dicha bibliografía ha sido posible calcular las variaciones en costes de mano de obra para cada uno de los tres escenarios evaluados (ver Figura 83), partiendo de que todos ellos presentan el mismo número de operarios que la planta modelo del Capítulo 5.

Figura 83: Comparativa de los costes Directos e Indirectos de Mano de Obra entre los 3 escenarios





## 6.7 Discusión de Resultados y Conclusiones

Combinando la metodología PTO desarrollada en el Capítulo 4 con la implementación de técnicas de *debottlenecking* (Capítulo 5), se ha conseguido diseñar un modelo que permite analizar la rentabilidad de plantas destinadas a la producción de anticuerpos monoclonales biosimilares para ensayos clínicos de Fase I en función de su tecnología y de la estrategia operativa de proceso. Este modelo se ha empleado como punto de partida en el Capítulo 6 para poder determinar uno de los principales objetivos de esta Tesis: la evaluación en términos económicos del impacto que puede tener la localización geográfica de una planta en el modelo de negocio de una CMO.

Para ello, se han diseñado tres casos estudio que escenifican cada una de las tres actuales tendencias de la industria de la biomanufactura a la hora de decidir su lugar de implantación:

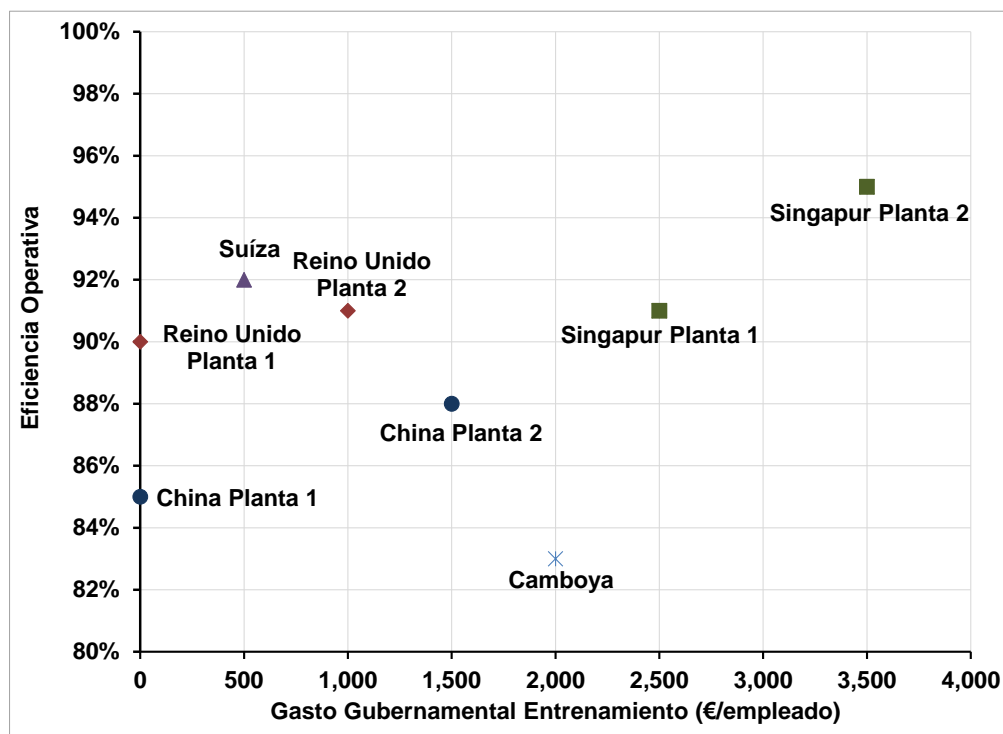
- Países desarrollados - **Reino Unido**,
- Países en vías de desarrollo - **China**, y
- Países desarrollados en los cuales se han implementado políticas industriales para la captación de inversión en la industria de la biomanufactura (*TALs*) - **Singapur**.

Para llevar a cabo la comparativa entre estos tres escenarios se han tenido en consideración las diferencias de costes en lo referente a mano de obra, construcción y obra civil, mantenimiento de planta y coste de consumo eléctrico en las distintas localizaciones geográficas. Asimismo, ha sido también necesario estudiar tanto los regímenes fiscales como la existencia de incentivos y programas sectoriales de soporte a la industria de la biomanufactura en dichos países.

Desafortunadamente, no se ha encontrado ninguna publicación en la bibliografía que compare cuantitativamente ni la facilidad para acceder a mano de obra cualificada ni los niveles de eficiencia operativa en plantas de biomanufactura entre las tres localizaciones analizadas, pues parece prácticamente imposible poder establecer una comparación de estas variables a nivel nacional, dado que dichos parámetros dependerán no sólo del tipo de industria a estudiar, sino también del tipo de proceso operativo y tecnología empleados en las diferentes plantas de manufactura. Serán las propias CMOs de carácter multinacional (Lonza Biologics, Teva, Sandoz..) las que tendrán la capacidad para acceder a información fiable en términos de sus propios

valores internos de eficiencia operativa, definida como el porcentaje total de actividades de planta realizadas acorde a lo indicado en el diagrama PTOs. Esto lo podrían conseguir mediante la realización de un benchmarking interno entre sus diferentes plantas y localizaciones que les permita extrapolar la información necesaria para estimar de una manera relativamente precisa el valor de eficiencia operativa de una planta de las características tecnológicas de las que están evaluando implantar en la región a estudio. Asimismo, estos estudios de benchmarking interno entre plantas de una misma compañía pueden ayudar a evaluar el impacto que pueden tener los programas de formación impulsados por gobiernos como el de Singapur mediante los que se costea el entrenamiento y especialización de los operarios de aquellas plantas que decidan implantarse en ese país (Reynolds, 2009). La Figura 85 muestra un diagrama modelo del tipo de estudio de benchmarking interno que una CMO multinacional podría llevar a cabo para estimar la eficiencia operativa de una futura planta. En caso de que la CMO no disponga de carácter multinacional y no pueda acceder a datos internos que permitan realizar los estudios de benchmarking, esta tendrá que obtener su mejor estimación posible de eficiencia operativa en una nueva localización a partir de su propia experiencia.

**Figura 84: Diagrama Modelo Benchmarking Interno Comparando Eficiencia Operativa por Localización vs Gasto Subvencionado en Entrenamiento**

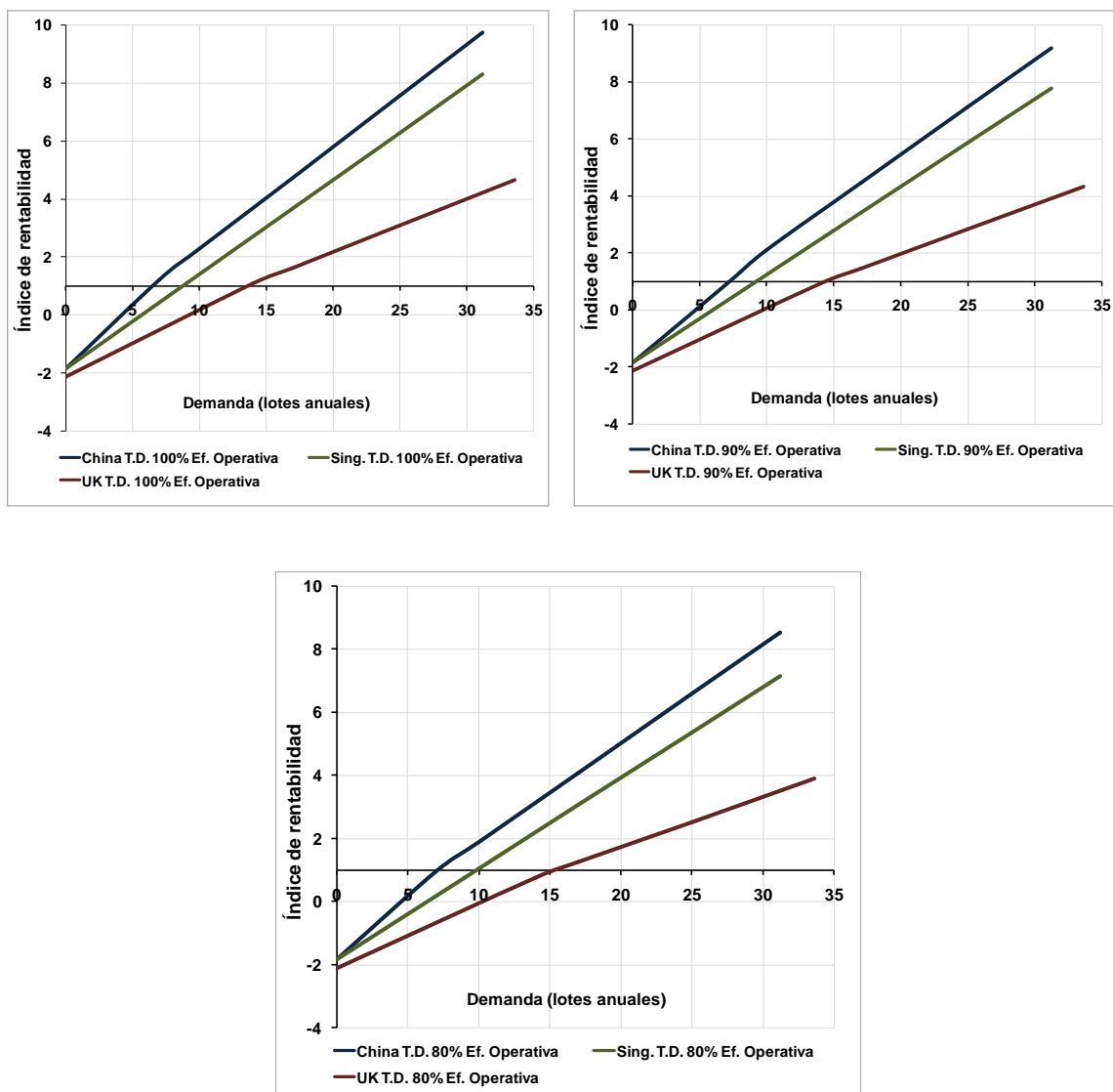


Una vez las CMOs dispongan de estos valores de eficiencia operativa, estarán en disposición de emplear los resultados de este estudio para poder correlacionar de forma cuantitativa el impacto económico que va a tener para una CMO dichos niveles de eficiencia operativa.

En la Figura 85 y Figura 86 se muestran tanto los índices de rentabilidad como los valores actuales netos obtenidos considerando diferentes niveles de eficiencia operativa en cada uno de los 3 escenarios.

Los resultados extraídos de la Figura 85 muestran que, en caso de existir limitaciones de capital de inversión inicial, China (países en vías de desarrollo) va a ofrecer una ventaja competitiva con respecto al resto de localizaciones, dado que el nivel de inversión inicial necesario para llevar a cabo el proyecto es considerablemente menor que en los otros dos escenarios. Este menor valor del capital inicial va a provocar valores del índice de rentabilidad ligeramente superior que para el caso de Singapur (Figura 85).

**Figura 85: Análisis de Sensibilidad del Índice de Rentabilidad Frente la Demanda y a la Eficiencia Operativa para los 3 Diferentes Escenarios de Implantación**

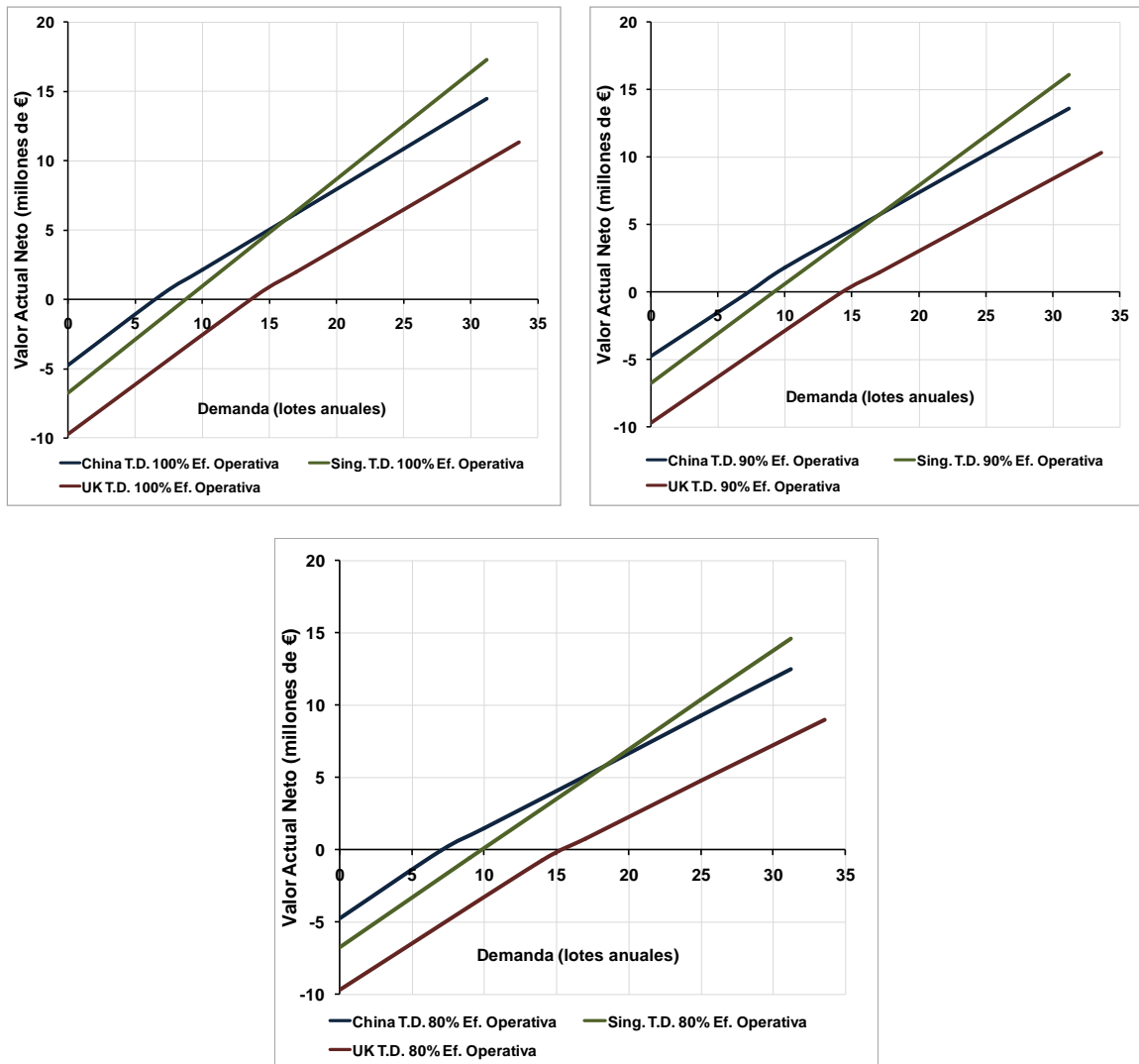


Sin embargo, este hecho no debe llevar a conclusiones erróneas. Aunque China presenta la oportunidad de implementar la planta de producción de anticuerpos monoclonales biosimilares con la menor inversión inicial debido fundamentalmente a los menores costes de construcción y mano de obra, no es esta la localización que presenta el mayor valor actual neto para el desarrollo de este modelo de negocio.

Si se analizan la Figura 86, se puede observar como los incentivos fiscales ofrecidos por el gobierno de Singapur con el objeto de captar inversión en la industria de biomanufactura y fortalecer la economía del país mediante la generación puestos de trabajo en este sector van a tener el impacto deseado por cualquier CMO decidida a

invertir en este modelo de negocio, que no es otro la maximización del valor actual neto de su inversión.

**Figura 86: Análisis de Sensibilidad del Valor Actual Neto Frente la Demanda y a la Eficiencia Operativa para los 3 Diferentes Escenarios de Implantación**

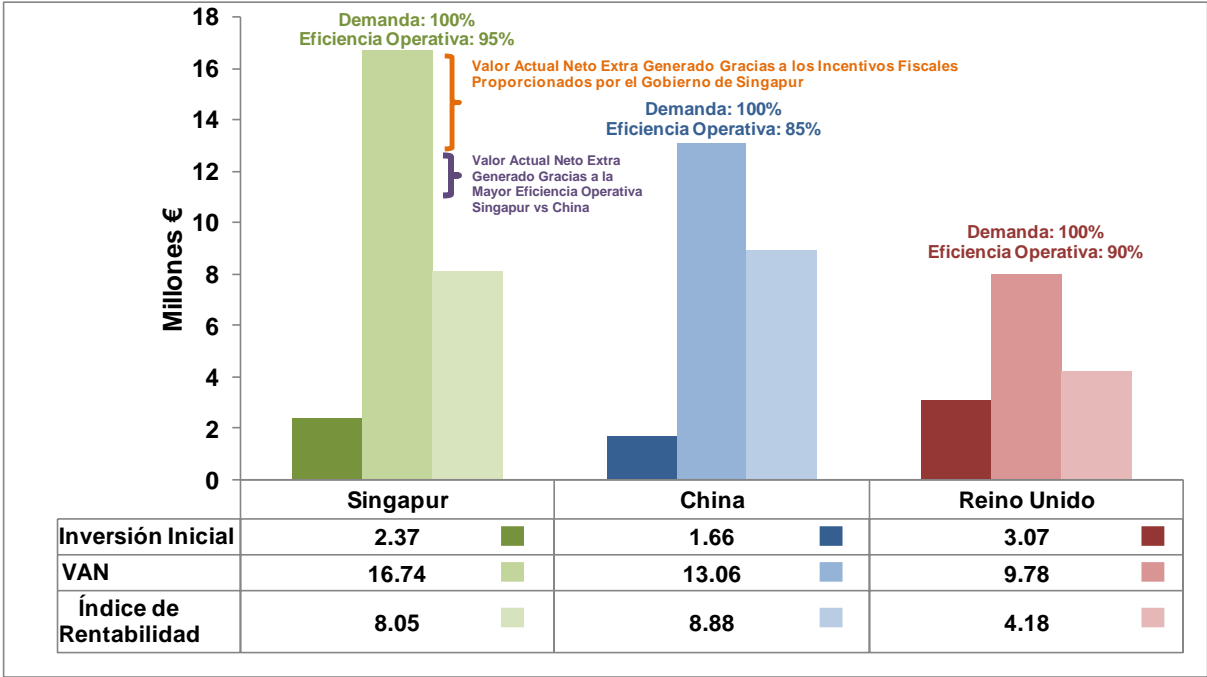


Además, a la ventaja de los incentivos fiscales descritas en la Sección 6.5 y su efecto directo en el incremento del valor actual neto de la inversión, hay que añadir también el impacto que van a tener en el retorno de la planta los programas sectoriales de formación de recursos humanos impulsados por el gobierno de Singapur (Reynolds, 2009). A modo de ejemplo de cómo emplear los diagramas desarrollados en este capítulo, estas conclusiones desarrollan un supuesto escenario en lo que a niveles de eficiencias operativas se refiere. Así, parece lógico pensar que gracias a la

implementación de los programas de especialización de los operarios de planta, aquellas instalaciones ubicadas en Singapur se van a situar en el rango más alto de la escala en términos de eficiencia operativa (alrededor del 95%, definido este porcentaje como la relación entre el tiempo indicado por los diagramas PTO y el tiempo real empleado en llevar a cabo las actividades de planta), exactamente lo contrario a lo que se podría esperar de un modelo de negocio donde el principal objetivo es acceder a mano de obra de bajo coste, como es el caso del escenario contemplado para China (en este escenario se va a asumir un nivel de eficiencia operativa del 85%), mientras que Reino Unido se situaría en valores en torno al 90%.

La Figura 87 representa así una comparativa de la inversión inicial, valor actual neto e índice de rentabilidad para los tres escenarios, asumiendo similares niveles de demanda de producción en todos los casos (100%) y los niveles de eficiencia operativa supuestos (ver leyenda en Figura 87), mostrando que **Singapur (TALs) es a día de hoy la localización más atrayente para emplazar una CMO.**

**Figura 87: Comparativa entre VAN, Índice de Rentabilidad e Inversión Inicial para los Valores Normales de Eficiencia Operativa por Localización Asumiendo Máxima Demanda para todos los Escenarios**



**6.8 Reflexiones**

Los resultados presentados en este capítulo merecen ser analizados en detalle por aquellas instituciones encargadas de diseñar las políticas industriales de países que, como es el caso España, parecen estar perdiendo su capacidad competitiva en estos últimos años en unos mercados tan globales y dinámicos como los actuales (World Economic Forum (WeF), 2011).

Tal y como demuestra este estudio, la implementación de programas innovadores de apoyo a determinados sectores industriales estratégicos puede ayudar no sólo a combatir la fuga de puestos de trabajo y talento de un país, sino también a reforzar su estructura económica mediante la atracción de filiales extranjeras que interactúen con compañías locales. Es a través de estas interacciones surgidas entre el conglomerado de empresas extranjeras y locales como se va a conseguir arraigar las inversiones de capital extranjero en el país, a la vez que se genera valor y puestos de trabajo en diferentes puntos de la cadena de valor.

Aunque la industria biomanufacturera no es en si misma una gran generadora de puestos de trabajo, es importante darse cuenta que los años donde la industria de un país estaba dominada por enormes plantas de manufactura que empleaban a miles de personas son ya parte del pasado. El conocimiento de cómo competir en industrias nicho como la biomanufactura se presenta como la mejor opción para asegurar el porvenir de la industria de un país (Reynolds, 2012).

## CAPITULO 7

### Conclusiones Generales y Reflexiones

#### 7.1 Conclusiones Generales

- 1) Se diseñó una metodología basada en la planificación de tiempos de operación de planta (PTO) a partir de la cual se ha logrado evaluar económicamente el impacto de la introducción de nuevas tecnologías (tecnologías desechables) en procesos de biomanufactura. Basándose en esta metodología, se concluyó que la tecnología desechable es de elección respecto a la convencional.
- 2) Basándose en la misma metodología PTO, se demostró que un diseño correcto de la estrategia operativa de planta tiene una gran influencia en la capacidad anual de producción de la planta, y por consecuencia también en el retorno de la inversión.
- 3) Se han estudiado tres escenarios diferentes para la implantación de plantas de biomanufactura (Reino Unido, China y Singapur), como casos estudio para analizar las tres tendencias fundamentales seguidas en la actualidad por las CMOs:
  - Establecimiento en países desarrollados con acceso a mano de obra altamente cualificada,
  - Establecimiento en países en vías de desarrollo con bajos costes operacionales,
  - Y establecimiento en TALs (Tax Advantage Locations) con acceso a ventajas fiscales e incentivos económicos como estrategia empleada por estos países para capturar valor.



Se concluye que la implementación de programas sectoriales para impulsar la industria de la biomanufactura en países TAL resulta eficaz para atraer y inversión en la industria de la biomanufactura.

- 4) Se desarrolló un estudio que puede ayudar a las CMOs en la toma de decisiones para establecer sus futuras plantas de producción de productos biosimilares.
- 5) En el caso concreto presentado en esta Tesis, plantas de producción de anticuerpos biosimilares para ensayos clínicos de Fase I, se concluye que el caso más favorable sería la implantación en Singapur con el empleo de tecnología desechable.

## APÉNDICE (A)

### Planificación de Tiempos de Operación (Incluye También Consumos de Tampón para las Etapas de Cromatografía)

**Tabla A.1: PTO y Consumo de Tampón para Ambas Tecnologías para la Cromatografía de Afinidad**

Operación	VC*	Velocidad (m/h)	Volumen (L)	Tiempo (min)	Flujo (L/min)
Equilibrio	6.0	0.5	38	144	0.26
Carga	15.9	0.5	100	382	0.26
Lavado	6.0	0.5	38	144	0.26
Elución	6.0	0.4	38	180	0.21
Regeneración	5.0	0.5	31	120	0.26
				Tiempo de Ciclo	16.2 h
				<b>Tiempo Total</b>	<b>16.2 h</b>
Esterilización de la Columna	5.0	0.5	31	120	0.26
Almacenamiento de la Columna	5.0	0.5	31	120	0.26
				<b>Tiempo de Esterilización y Almacenamiento</b>	<b>4.1 h</b>

\*Volúmenes de Columna

**Tabla A.2: PTOs y Consumo de Tampones para Ambas Tecnologías para la Cromatografía de Intercambio Aniónico**

Operación	VC*	Velocidad (m/h)	Volumen (L)	Tiempo (min)	Flujo (L/min)
Pre-Equilibrio	2.0	1.0	13	24.0	0.524
Equilibrio	4.0	1.0	25	48.0	0.524
Carga	3.0	1.0	19	35.9	0.524
Lavado de Carga Posterior	2.0	1.0	13	24.0	0.524
				Tiempo de Ciclo	2.2 h
				<b>Tiempo Total</b>	<b>2.2 h</b>
Esterilización de la Columna	4.0	1.0	25	48.0	0.524
Almacenamiento de la Columna	4.0	1.0	25	48.0	0.524
				<b>Tiempo de Esterilización y Almacenamiento</b>	<b>1.6 h</b>

\*Volúmenes de Columna

**Tabla A.3: PTOs y Consumo de Tampón para Ambas Tecnologías para la Cromatografía de Intercambio Catiónico**

Operación	VC*	Velocidad (m/h)	Volumen (L)	Tiempo (min)	Flujo (L/min)
Equilibrio	4.0	1.0	25	48.0	0.524
Carga	5.0	1.0	32	60.2	0.524
Lavado de Carga Posterior	2.0	1.0	13	24.0	0.524
Elución Gradiente	10.0	1.0	63	120.0	0.524
				Tiempo de Ciclo	4.2 h
				<b>Tiempo Total</b>	<b>4.2 h</b>
Esterilización de la Columna	4.0	1.0	25	48.0	0.524
Almacenamiento de la Columna	4.0	1.0	25	48.0	0.524
<b>Tiempo de Esterilización y Almacenamiento</b>				<b>1.6 h</b>	

\*Volúmenes de Columna

## Estimación de Costes de Equipos, Consumibles y de Operaciones de Lavado y Esterilización

**Tabla A.2: Costes de Equipos para la Etapa de Ensemillación**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Congelador Dewar LS 6000 Taylor Wharton	9,641	1	9,641	Congelador Dewar LS 6000 Taylor Wharton	9,641	1	9,641
Cabina de Flujo Laminar	15,000	1	15,000	Cabina de Flujo Laminar	15,000	1	15,000
Incubador refrigerado Brunswick Innova 43 R	13,824	1	13,824	Incubador refrigerado Brunswick Innova 43 R	13,824	1	13,824
Fusionador tubos (Welding)	10,000	1	10,000	Fusionador tubos (Welding)	10,000	1	10,000
Bomba Quattro Flow Pump (P-101)	1,000	1	1,000	Bomba Quattro Flow Pump (P-10)	1,000	1	1,000
Erlenmeyer	100	5	100	<b>Total</b>			<b>49,465</b>
<b>Total</b>			<b>49,565</b>				

**Tabla A.5: Costes de Consumibles y Medio de Cultivo para la Etapa de Ensemillación**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Medio de cultivo (Ham's F-10 Nutrient Mix)	10(€/L)	2(L)	20	Medio de cultivo (Ham's F-10 Nutrient Mix)	30( €/L)	2(L)	60
Bolsa de transferencia customizada 1L	100	1	100	Bolsa de transferencia customizada 1L	100	1	100
Erlenmeyers desechables Cultiflask 500 ml (SF-101)	0	0	0	Erlenmeyers desechables Cultiflask 500 ml (SF-101)	68	1	68
<b>Total</b>			<b>120</b>	<b>Total</b>			<b>228</b>

**Tabla A.6: Costes de Lavado y Esterilización para la Etapa de Ensemillación**

Tecnología Convencional			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	6	4
Esterilizado	0.05	200	10
Total			14

**Tabla A.7: Costes de Equipos para la Etapa de Inoculación**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Biorreactor Acero Inoxidable 12L+Skid(R-101)	30,000	1	30,000	Biorreactor Wave® 20L+Skid (R-101)	8,976	1	8,976
Bomba P-102	1,500	1	1,500	Bomba P-102	1,500	1	1,500
Total			31,500	Total			10,476

**Tabla A.8: Costes de Consumibles y Medio de Cultivo para la Etapa de Inoculación**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Medio de Cultivo	10(€/L)	10(L)	100	Medio de Cultivo	30( €/L)	10(L)	300
Filtros	40	5	200	Bolsa Wave® Customizada 20 L	350	1	350
Total			300	Total			650

**Tabla A.9: Costes de Lavado y Esterilización para la Etapa de Inoculación**

Tecnología Convencional			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	30	18
Esterilizado	0.05	200	10
<b>Total</b>			<b>28</b>

**Tabla A.10: Costes de Equipos para la Etapa de Producción y Centrifugación**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Biorreactor Acero Inoxidable 120L+skid (R-102)	150,000	1	150,000	Wave® Biorreactor 200L+skid (R-102)	12,000	1	12,000
Bomba P-103	2,500	1	2,500	Bomba P-103	2,500	1	2,500
Centrifuga Disco Continuo	55,000	1	55,000	Centrifuga Disco Superficie Desechable	45,000	1	45,000
Bomba P-104	2,000	1	2,000	Bomba P-104	2,000	1	2,000
Carcasa Tren Filtración	10,000	1	10,000	Pod® Filter Platform	10,000	1	10,000
Mezclador Wave®	7,480	1	7,480		7,480	1	7,480
<b>Total</b>			<b>221,980</b>	<b>Total</b>			<b>78,980</b>

**Tabla A.11: Costes de Consumibles y Medio de Cultivo para la Etapa de Producción y Centrifugación.**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Medio de Cultivo	10(€/L)	100(L)	1,000	Medio de Cultivo	30(€/L)	100(L)	3,000
Filtros Medio	40	5	200	Bolsas Wave® Personalizada	500	1	500
Filtros Profundidad 0.45 $\mu m$ .	100	1	100	Superficie Desechable Centrifuga	400	1	400
Filtros Profundidad 0.22 $\mu m$ .	100	1	100	Filtros Desechables Profundidad Millistack 0.45 $\mu m$ .	400	1	400
Bolsa Almacenamiento 100L (B-101)	150	1	150	Filtros Desechables Profundidad Millistack 0.22 $\mu m$ .	400	1	400
<b>Total</b>			<b>1,550</b>	Bolsa Almacenamiento 100L (B-101)	150	1	150
				<b>Total</b>			<b>4,950</b>

**Tabla A.12: Coste de Lavado y Esterilización para la Etapa de Producción y Centrifugación.**

Tecnología Convencional			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	360 kg + 300 kg	396
Esterilizado	0.05	300 kg + 265 kg	28
<b>Total</b>			<b>424</b>



**Tabla A.13: Coste de Equipo para la Etapa de Preparación de Medio de Cultivo**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Tanques Mezclado Acero Inoxidable 120L (M-101)	30,000	1	30,000	Refrigerador de Medio de Cultivo (SR-102)	8,000	2	16,000
Bomba (P-107)	3,000	1	3,000	Bomba (P-107)	2,000	1	2,000
Tren de Filtración Millistack (FT-102)	5,000	1	5,000	<b>Total</b>			<b>18,000</b>
Wave® Mixer	7,480	1	7,480				
Trolley (CV-101)	3,000	1	3,000				
Refrigerador de Medio de Cultivo (SR-102)	8,000	1	8,000				
Bomba (P-108)	2,000	1	2,000				
Mobiliario para Recipientes Vidrio y Productos Químicos	1,500	1	1,500				
Lavadero	1,000	1	1,000				
<b>Total</b>			<b>60,980</b>				

**Tabla A.14: Costes de Consumibles para la Etapa de Preparación de Medio de Cultivo**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Bolsas Almacenamiento 5L-10L-100L	100 -100 -150	1-1-1	350	-	-	-	0
Filtros Tren de Filtración	400	2	800	<b>Total</b>			<b>0</b>
<b>Total</b>			<b>1,150</b>				

Tabla A.15: Costes de Lavado y Esterilización para la Etapa de Medio de Cultivo

Tecnología Convencional			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	1,080	648
Esterilizado	0.05	900	45
<b>Total</b>			<b>693</b>

**Tabla A.16: Coste de Equipos para la Cromatografía de Afinidad e Inactivación Viral**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
AKTA Pilot® <sup>24</sup> + UNICORN® Software	112,300	1	112,300	AKTA Pilot® + UNICORN® Software	112,300	1	112,300
Columna Cromatografica (C-101)	15,000	1	15,000	Plataforma Mezclador Wave®	7,480	1	7,480
Tanque de Acero Inoxidable (VI-101)	25,000	1	25,000	<b>Total</b>			<b>119,780</b>
<b>Total</b>			<b>152,300</b>				

**Tabla A.17: Coste de Consumibles para la Cromatografía de Afinidad e Inactivación Viral**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Resina Mabselect® <sup>25</sup>	4,000 (€/L)	6.3 (L)	25,400	Columna Desechable Ready To Process MabSelectSuRe 10L <sup>26</sup>	60,000	1	60,000
Tampón Incluyendo Esterilización y Almacenamiento	1 (€/L)	307 (L)	307	Tampón Incluyendo Esterilización y Almacenamiento	3 €/L	307 L	921
Filtros Tanque Pool (VI-101)	100	3	300	Filtros Tanque Pool (VI-101)	100	2	200
<b>Total</b>			<b>26,007</b>	Bolsa 100L con Puerto con Puerto para Adición de pH	200	1	200
				<b>Total</b>			<b>61,321</b>

<sup>24</sup> El coste de AKTA Pilot® ha sido incluido en los costes de equipo para la cromatografía con afinidad, aunque también se utilizaron para la cromatografía de intercambio aniónico y catiónico.

<sup>25</sup> Tanto los costes de las resinas de las columnas cromatográficas convencionales como los costes de las columnas desechables aquí especificados se refieren a 3 lotes consecutivos de producto en lugar de a un solo lote como en el caso de los otros consumibles. Por tanto, en las figuras de la sección 4 estos costes aquí reflejados aparecerán divididos entre tres.

<sup>26</sup> 10L es el volumen disponible por el proveedor de columnas desechables (GE Healthcare Protein A ReadyToProcess®) que más se asemeja a las necesidades calculadas en el diseño de la columna de afinidad para tecnología convencional (volumen de 6.3L).

**Tabla A.18: Coste de Lavado y Esterilización para el Tanque Inactivación Viral (el lavado de la columna de cromatografía de afinidad ya está incluido en el Tampón de consumo).**

Tecnología Convencional			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	360	216
Esterilizado	0.05	300	15
<b>Total</b>			<b>231</b>

**Tabla A.19: Coste de Equipos para la Cromatografía de Intercambio Aniónico**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Columna Cromatografica (C-102)	15,000	1	15,000	-	-	-	0
<b>Total</b>			<b>15,000</b>	<b>Total</b>			<b>0</b>

**Tabla A.20: Coste de Consumibles para la Cromatografía de Intercambio Aniónico**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Resina Q Sefarosa Flujo Rápido	400 (€/L)	6.3 (L)	2,520	Columna Desechable Capto Q 10L	6,000	1	6,000
Tampón Incluyendo Esterilización y Almacenamiento	1 (€/L)	120 (L)	120	Tampón Incluyendo Esterilización y Almacenamiento	3 (€/L)	120 L	360
Filtros (Tampón Inlet, Load Inlet)	100	2	200	Filtros (Tampón Inlet, Load Inlet)	100	2	200
Bolsa 50L con Puerto de Adición de pH (B-102)	200	1	200	Bolsa 50L con Puerto de Adición de pH (B-102)	200	1	200
<b>Total</b>			<b>3,040</b>	<b>Total</b>			<b>6,760</b>

**Tabla A.21: Costes de Lavado y Esterilización para la Cromatografía de Intercambio Aniónico (el lavado de la columna de cromatografía aniónica está ya incluido en el Tampón de consumo)**

Tecnología Convencional			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	0	0
Esterilizado	0.05	0	0
<b>Total</b>			<b>0</b>

**Tabla A.22: Coste de Equipos para la Cromatografía Catiónica y Filtración Viral**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Columna Cromatográfica (C-103)	15,000	1	15,000	Plataforma de Filtración Pod®	10,000	1	10,000
Bomba P-106	3,000	1	3,000	Refrigerador (SR-101)	8,000	2	16,000
Carcasa de Filtración Normal	10,000	1	10,000	Bomba P-106	3,000	1	3,000
Refrigerador (SR-101)	8,000	2	16,000	<b>Total</b>			<b>29,000</b>
<b>Total</b>			<b>44,000</b>				

**Tabla A.23: Coste de Consumibles para la Cromatografía Catiónica y Filtración Viral**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Resina CM Sefarosa Flujo Rápido	400 €/L	6.3 L	2,520	Columna Desechable Ready to Process Capto Adhere 10L	6,000	1	6,000
Tampón Incluyendo Esterilización y Almacenamiento	1 (€/L)	183 (L)	183	Tampón Incluyendo Esterilización y Almacenamiento	3 (€/L)	183 L	549
Filtros (Tampón Inlet, Load Inlet)	100	2	200	Filtros (Tampón Inlet, Load Inlet)	100	2	200
Bolsa Almacenamiento 50L (B-104)	100	1	100	Bolsa Almacenamiento 50L (B-104)	100	1	100
Pre-Filtro Filtración Viral (0.22 $\mu$ m)	150	1	150	Pre-Filtro Desechable Filtración Viral	600	1	600
Filtro Viral (0.22 $\mu$ m)	150	1	150	Filtro Desechable Viral	600	1	600
Bolsa Almacenamiento 50L (B-104)	100	1	100	Bolsa Almacenamiento 50L (B-104)	100	1	100
<b>Total</b>			<b>3,403</b>	<b>Total</b>			<b>8,149</b>

**Tabla A.24: Costes de Lavado y Esterilización para la Etapa de Filtración Viral (el lavado de la columna de cromatografía catiónica esta ya incluido en el Tampón de consumo)**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)	Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	300 kg	180	WFI	1.5 €/L	15 L	22.5
Esterilizado	0.05	265 kg	13	Tampón	3 €/L	30 L	90
WFI	0,5 €/L	15 L	7,5	<b>Total</b>			<b>112.5</b>
Tampón	1 €/L	30 L	30				
<b>Total</b>			<b>231</b>				

**Tabla A.25: Coste de Equipos para la Etapa Preparación de Tampón**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Tanque Mezcla Acero Inoxidable 120L (M-102)	30,000	1	30,000	Refrigerador Almacenamiento Tampón (SR-103)	8,000	2	16,000
Bomba (P-109)	2,500	1	2,500	Bomba (P-108)	2,000	1	2,000
Tren de Filtración (FT-103)	10,000	1	10,000	<b>Total</b>			<b>18,000</b>
Trolley (CV-102)	3,000	1	3,000				
Wave® Mixer	7,480	1	7,480				
Refrigerador Almacenamiento Tampón (SR-103)	8,000	2	16,000				
Bomba (P-110)	2,000	1	2,000				
Mobiliario para Recipientes Vidrio y Productos Químicos	1,500	1	1,500				
Lavadero	1,000	1	1,000				
<b>Total</b>			<b>73,480</b>				

**Tabla A.26: Coste de Consumibles para la Etapa Preparación de Tampón**

Tecnología Convencional				Tecnología Desechable			
Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)	Consumible	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
Bolsas Almacenamiento 50L	150	10	1,500	-	-	-	0
Filtros Tren de Filtración	100	2	200	<b>Total</b>			<b>0</b>
<b>Total</b>			<b>1,700</b>				

**Tabla A.27: Coste de Lavado y Esterilización para la Etapa Preparación de Tampón**

Tecnología Convencional			
Operación	Coste Unitario (€/kg)	Cantidad (kg)	Coste Total (€)
Lavado	0.60	3,600	2,160
Esterilización	0.05	3,000	150
<b>Total</b>			<b>2,310</b>



## Parámetros de Diseño Principal para la Cromatografía Convencional de Columnas

**Tabla A.28: Cromatografía de Afinidad, Parámetros de Diseño para la Tecnología Convencional**

Altura (m)	Diámetro (m)	Capacidad de Columna (L)	Capacidad de Ciclo (g anticuerpo)	Número de Ciclos	Cambio por Ciclo	VC* de Carga por Ciclo	Nivel Utilización de la Matriz
0.20	0.20	6.3	126	1	105	15.9	83%

\*Volúmenes de Columna

**Tabla A.29: Cromatografía Catiónica, Parámetros de Diseño Columnas para la Tecnología Convencional**

Altura (m)	Diámetro (m)	Volúmenes de Columna (L)	Número de Ciclos	VC* de Carga por Ciclo
0.20	0.20	6.3	1	3.0

\*Volúmenes de Columna

**Tabla A.30: Parámetros de Diseño para la Cromatografía de Intercambio Catiónico**

Altura (m)	Diámetro (m)	Volúmenes de Columna (L)	Número de Ciclos	VC* de Carga por Ciclo
0.20	0.20	6.3	1	5.0

\*Volúmenes de Columna

## Equipos de Servicio y Calidad

**Tabla A.31: Costes de Equipos de Servicio**

Tecnología Convencional		Tecnología Desechable	
Equipo	Coste (€)	Equipo	Coste (€)
Sistema WFI (100 L/h)	70,000	Estación de Aire Comprimido	30,000
Estación de Aire Comprimido	30,000	Estación de Nitrógeno	30,000
Estación de Nitrógeno	30,000	Sistema HVAC	50,000
Generador Eléctrico Emergencia	30,000	Generador Eléctrico Emergencia	30,000
Sistema HVAC	100,000	<b>Total</b>	<b>140,000</b>
Generador de Vapor Limpio (100 kg/h)	40,000		
Autoclave (0,5 m <sup>3</sup> )	53,000		
<b>Total</b>	<b>353,000</b>		

**Tabla A.32: Costes de Equipos de Calidad**

Equipo	Coste Unitario (€/Unid.)	Cantidad (Unid.)	Coste Total (€)
BioProfile	70,000	1	70,000
Vi-Cell® (Contador Automático de Células)	60,000	2	60,000
Cabina Flujo Laminar	15,000	2	15,000
Osmometro	10,000	1	10,000
Sistema HPLC	70,000	1	70,000
Congelador (-80°C)	10,000	1	10,000
Refrigerador Doble Puerta	8,000	2	16,000
Varios (Espectrofotómetro, PhMetro, Test de Integridad de Filtros, Básculas, Ordenadores..)	35,000	1	35,000
<b>Total</b>			<b>296,000</b>

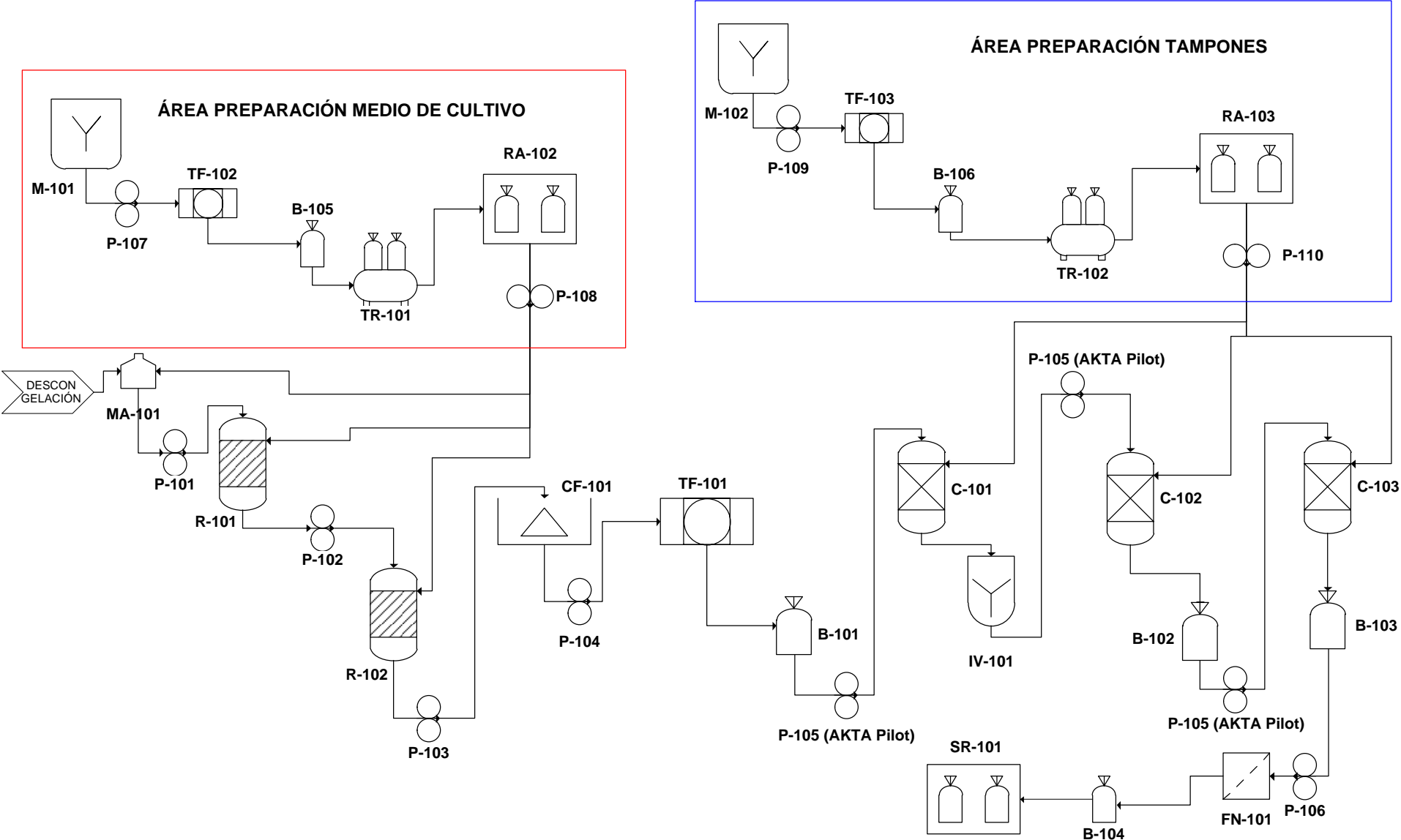
## Costes de Construcción de Planta y Mantenimiento

**Tabla A.33: Estimación General de Costes de Construcción<sup>27</sup> y Mantenimiento**  
**Proporcionados por *Morgan Professional Services* para plantas de**  
**biomanufactura implantadas en UK.**

Clasificación de la Sala Limpia	Coste de Construcción (€/m <sup>2</sup> )	Coste de Mantenimiento (€/m <sup>2</sup> .año)
Sala sin Clasificar	3,840	192
Sala Clasificación D	4,800	240
Sala Clasificación C	5,520	276

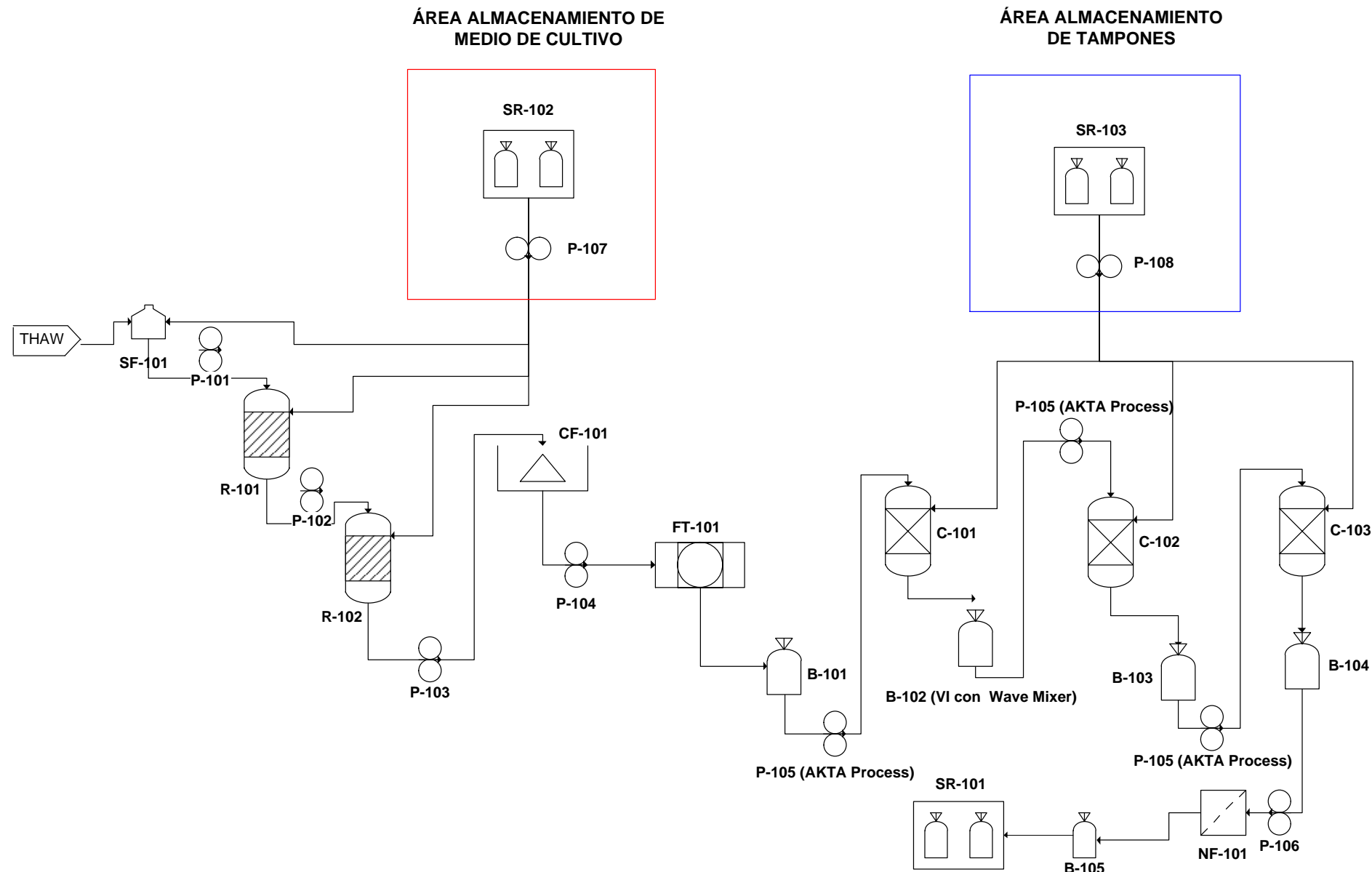
<sup>27</sup>Se incluyen aquí también aquellos costes relacionados con la organización y la dirección del proyecto constructivo, licencias de obra y operación

Figura A.1: Diagrama de Flujo de Proceso para la Tecnología Convencional



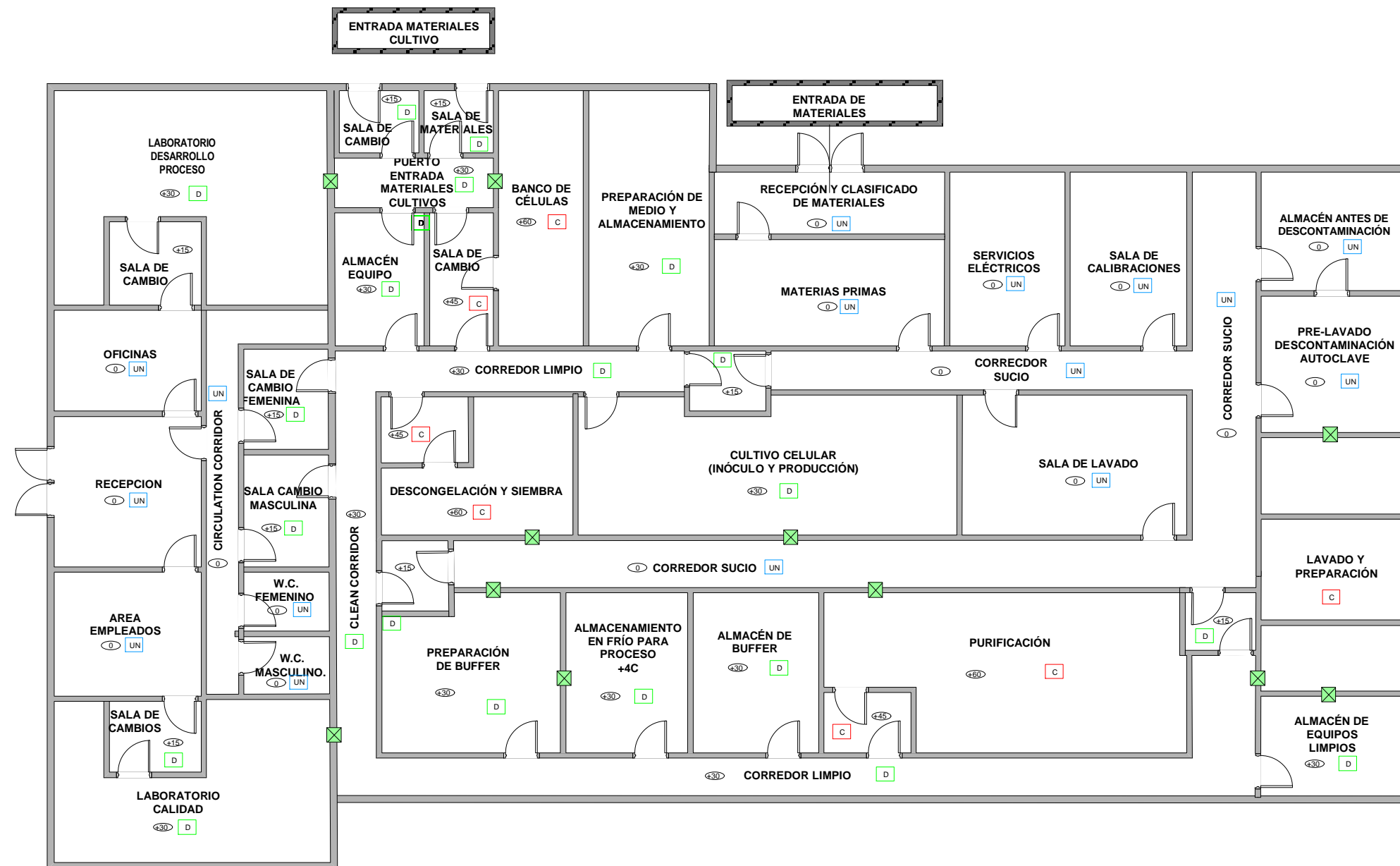
Equipo	Descripción	Equipo	Descripción	Equipo	Descripción
SF-101	Erlenmeyers agitables 50 mL, 300 mL, 1L	VI-101	Tanque (Inactivación Viral) 100L Acero Inoxidable	CV-101	Trolley
P-101	Bomba Desplazamiento Positivo 1 L/min	C-102	Columna Cromatografía Intercambio Aniónico Acero Inoxidable	SR-102	Refrigerador de Almacenamiento1 m <sup>3</sup>
R-101	Biorreactor 12L Acero Inoxidable	B-102	Bolsa Almacenamiento 50L con pH port	P-108	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min
P-102	Bomba Desplazamiento Positivo 2 L/min	C-103	Columna Cromatografía Intercambio Catiónico Acero Inoxidable	M-102	Tanque Mezclado 120L Acero Inoxidable
R-102	Biorreactor 120L Acero Inoxidable	B-103	Bolsa Almacenamiento 50L	P-109	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min
P-103	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min	P-106	Bomba Desplazamiento Positivo 5 L/min	B-106	Bolsa Almacenamiento (20L,50L,100L)
CF-101	Centrífuga Disco Continuo	NF-101	Filtración Normal de Virus	CV-102	Trolley
P-104	Bomba Desplazamiento Positivo 5 L/min	B-104	Bolsa Almacenamiento 50L	SR-103	Refrigerador de Almacenamiento 1 m <sup>3</sup>
FT-101	Filtro Tren de Filtración	SR-101	Refrigerador de Almacenamiento 1 m <sup>3</sup>	P-110	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min
B-101	Bolsa Almacenamiento 100L	M-101	Tanque Mezclado 120L Acero Inoxidable		
P-105 (AKTA Pilot)	Bomba Pilot AKTA®	P-107	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min		
C-101	S.S. Columna Cromatográfica de Afinidad	B-105	Bolsa Almacenamiento (20L,50L,100L)		






Figura A.2: Diagrama de Flujo de Proceso para la Tecnología Desechable



Equipo	Descripción	Equipo	Descripción	Equipo	Descripción
SF-101	Erlenmeyers Desechable 50 mL, 300 mL, 1L	B-101	Bolsa Almacenamiento 100L	B-104	Bolsa Almacenamiento 50L
P-101	Bomba Desplazamiento Positivo 1 L/min	P-105 (AKTA Pilot)	Bomba Pilot AKTA®	SR-101	Refrigerador de Almacenamiento 1 m <sup>3</sup>
R-101	Biorreactor Wave® 20L	C-101	Columna Cromatografica de Afinidad - Desechable	SR-102	Refrigerador de Almacenamiento 1 m <sup>3</sup>
P-102	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min 2 L/min	B-102 (Inactivación Viral con Wave® Mixer)	Bolsa Almacenamiento 100L con puerto de adición de pH	P-107	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min
R-102	Biorreactor Wave® 200L	C-102	Columna Cromatografica de Intercambio Aniónico – Desechable	SR-103	Refrigerador de Almacenamiento 1 m <sup>3</sup>
P-103	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min	B-103	Bolsa Almacenamiento 50L con puerto de adición de pH	P-108	Bomba Desplazamiento Positivo 5L/min
CF-101	Centrifuga Disco Superficie Desechable	C-103	Columna Cromatografica de Intercambio Catiónico – Desechable		
P-104	Bomba Desplazamiento Positivo 5 L/min	B-103	Bolsa Almacenamiento 50L		
FT-101	Filtro Tren de Filtración – Filtros Desechables	NF-101	Filtración Viral Flujo Normal - Filtros Desechables		

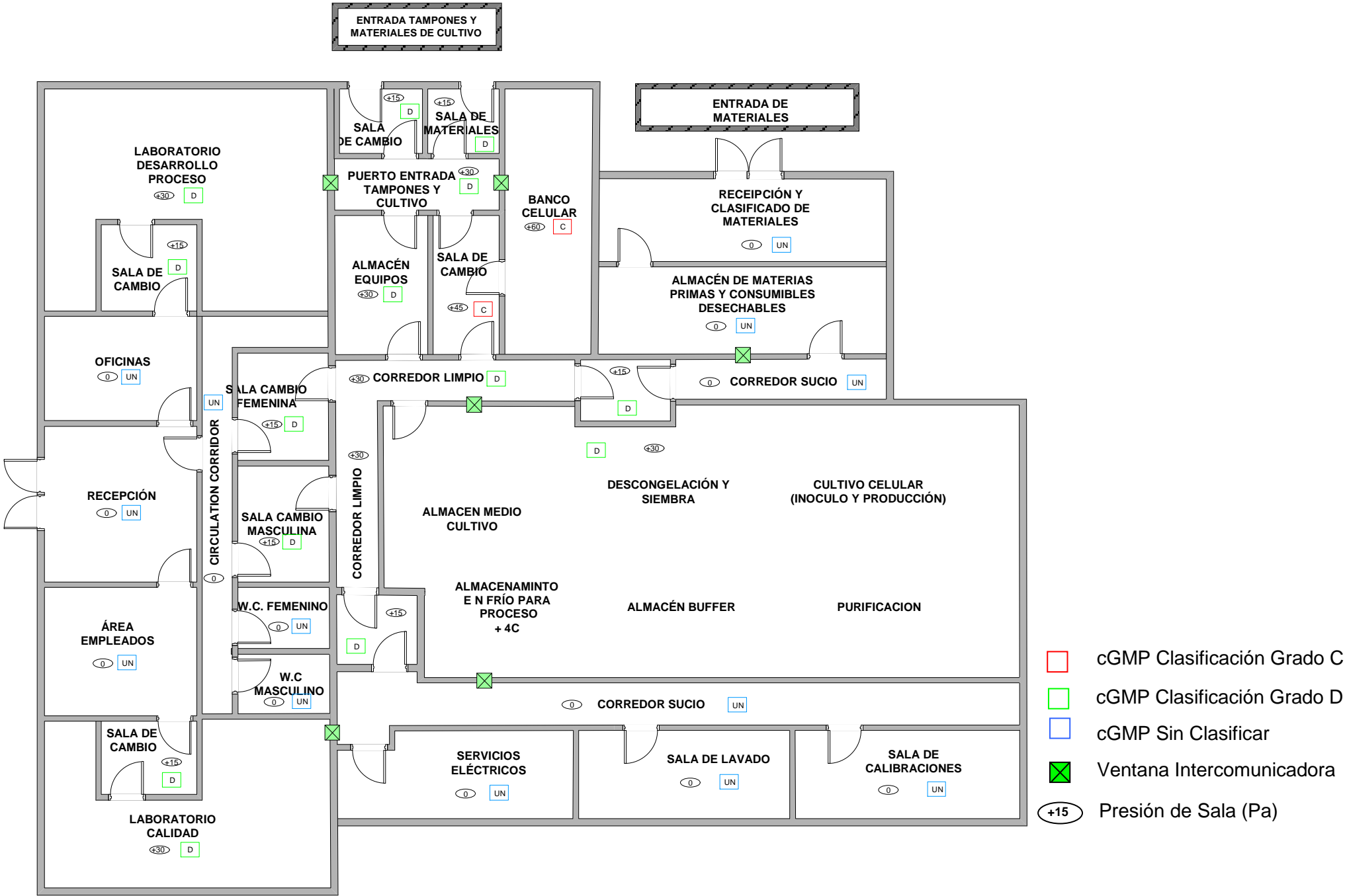
**Figura A.3: Layout para la Planta de Tecnología Convencional y Clasificación de Salas Limpias**



-  cGMP Clasificación Grado C
-  cGMP Clasificación Grado D
-  cGMP Sin Clasificar
-  Ventana Intercomunicadora
-  Presión de Sala (Pa)

Clasificación de la Sala Limpia	Área (m²)
Sala sin Clasificar	275.8
Sala Clasificación Grado D	382.4
Sala Clasificación Grado C	112.5
Total	770.7

Figura A.4: Layout para la planta de Tecnología Desechable y Clasificación de Salas Limpias



Clasificación de la Sala Limpia	Área (m <sup>2</sup> )
Sala sin Clasificar	192.8
Sala Clasificación Grado D	287.4
Sala Clasificación Grado C	26.7
Total	506.8

## BIBLIOGRAFÍA

- A.T. Kearney. (2007). Outsourcing Among Pharmaceuticals and Biotech Firms. A.T. Kearney. Retrieved from [http://www.atkearney.com/shared\\_res/pdf/CFO\\_Offshoring.pdf](http://www.atkearney.com/shared_res/pdf/CFO_Offshoring.pdf)
- Allison, M. (2008). Is Personalized Medicine Finally Arriving? *Nature Biotechnology*, 26(5).
- American Society of Mechanical Engineers. (2007). Bioprocess Purification and Process Development. Bioprocess Technology Professional Courses.
- Andrade, C., & Furtado, J. (2006). Capitalism Accumulation, Industrial Restructuring and Schumpeterian Patterns of Innovation: Some Analytical Elements from Outsourcing Manufacturing. Retrieved from [http://200.145.76.116/tv/Schumpeter\\_Paper\\_Andrade\\_Furtado\\_correct\\_version.pdf](http://200.145.76.116/tv/Schumpeter_Paper_Andrade_Furtado_correct_version.pdf)
- Aspinall, M., & Hamermesh, R. (2007). Realizing the Promise of Personalized Medicine. *Harvard Business Review*, (October 2007).
- Atkins, S. (2005). *The Future of the Pharmaceutical Industry*. Presented at the Presentation Made for Lehmann Brothers, Institute for Manufacturing, University of Cambridge, UK. Retrieved from [www.ifm.eng.cam.ac.uk/service/events/reports/stewart\\_adkins.ppt](http://www.ifm.eng.cam.ac.uk/service/events/reports/stewart_adkins.ppt)
- BBSRC. (2012). Bioprocessing Research Industry Club (BRIC). Retrieved July 6, 2012, from <http://www.bbsrc.ac.uk/bric/>
- BioPlan Associates. (n.d.). Biopharmaceutical Outsourcing in China: A Rapidly Changing Business Environment. Retrieved from [http://www.bioplanassociates.com/publications/articles/EuroBusinessRev\\_OutsourcingCHINA\\_Winter06.pdf](http://www.bioplanassociates.com/publications/articles/EuroBusinessRev_OutsourcingCHINA_Winter06.pdf)
- Blanch, H., & Clark, D. (1996). *Biochemical Engineering*. New York: M. Dekker.
- Broeze, R. (2006). Key Challenges Facing Bio Manufacturing.
- Burrill, G. (2005). *State of the Biotechnology Industry: An Outlook for 2005*. Presented at the Developed for Burrill & Co., San Francisco. Retrieved from [http://www.burrillandco.com/pdfs/121404\\_Tel%20Aviv.pdf](http://www.burrillandco.com/pdfs/121404_Tel%20Aviv.pdf)
- Burrill, G. (2007). *Biotech 2007: A Retrospective Look and Vision for its Future*. Presented at the Developed for Burrill & Co., San Francisco. Retrieved from [www.purdue.edu/dp/dls/biocrossroads/ppt/burrill.ppt](http://www.purdue.edu/dp/dls/biocrossroads/ppt/burrill.ppt)
- Capgemini. (2010). Origins and Future of the Biosimilars Industry. Presented at the DVFA Life Science Conference, Frankfurt, Germany: Capgemini Consulting.
- Castner, M., Hayes, J., & Shankle, D. (2007). The Global Pharmaceutical Industry: International Trade and Contemporary Trends. Duke University. Retrieved from <http://www.duke.edu/web/soc142/team2/shifts.html>
- Ceglowski, J., & Golub, S. (2007). Just How Low are China's Labour Costs? *The World Economy*, 30(4), 597–617. doi:10.1111/j.1467-9701.2007.01006.x



- China Electricity Council. (2012). China Electricity Council. China Governmental Institution. Retrieved April 30, 2012, from <http://english.cec.org.cn/>
- Chirino, A., & Mire-Sluis, A. (2004). Characterizing Biological Products and Assessing Comparability Following Manufacturing Changes. *Nature Biotechnology*, 22(11), 1383–91.
- EMA. (2005). *Guideline on Similar Biological Medicinal Products* (Guideline on Similar Biological Medicinal Products). CHMP/437/04. London, UK: European Medicines Agency. Retrieved from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003517.pdf)
- Engelberg, A., Kesselheim, A., & Avorn, J. (2009). Balancing Innovation, Access, and Profits — Market Exclusivity for Biologics. *The New England Journal of Medicine*.
- Ernst & Young. (2011a). *The 2011 Worldwide Corporate Tax Guide*. Retrieved from [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Worldwide\\_corporate\\_tax\\_guide\\_2011/%24FILE/Worldwide\\_corporate\\_tax\\_guide\\_2011.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Worldwide_corporate_tax_guide_2011/%24FILE/Worldwide_corporate_tax_guide_2011.pdf)
- Ernst & Young. (2011b). *The Ernst & Young Globalization Index 2010*. Retrieved from [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/News\\_Release\\_20110124/\\$FILE/News%20release%2020110124%20-%20Singapore%20takes%20third%20spot%20on%20Globalization%20Index%202010.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/News_Release_20110124/$FILE/News%20release%2020110124%20-%20Singapore%20takes%20third%20spot%20on%20Globalization%20Index%202010.pdf)
- Ernst & Young. (2010). *Beyond Borders : Global Biotechnology Report 2010*. UK: Ernst & Young.
- ETLA. (2004). *Projected Growth Effects of the Biotechnology Industry: The Fourth Pillar of the Finnish Economy* ( No. 894). Helsinki, Finland: The Research Institute of the Finnish Economy.
- Europe Inova. (2008). *Do's and Don'ts for Biotech Cluster Development: The Results of NetBioCluE*.
- European Commission. (2008). *EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (pp. 1–16). European Commission: Enterprise and Industry Directorate-General. Retrieved from [http://tern-quay.com/Orange\\_Guide/Annexs/EU-GMP-Vol4\\_Annex1.pdf](http://tern-quay.com/Orange_Guide/Annexs/EU-GMP-Vol4_Annex1.pdf)
- Eurostat. (2009). European GDP Database, year 2009. European Commission Statistics. Retrieved from [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/national\\_accounts/introduction](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/national_accounts/introduction)
- EvaluatePharma. (2011). World Preview: 2014 Business Report. Company Website. Retrieved from <http://www.evaluatepharma.com/worldpreview2014.aspx>
- Fagan, P., & Hayes, R. (1998). *The Pharma Giants: Ready for the 21st Century* ( No. 9-698-070). Cambridge, Mass: Harvard Business School.
- Farid, S., Washbrook, J., & Titchener-Hooker, N. (2008). Decision-Support Tool for Assessing Biomanufacturing Strategies under Uncertainty: Stainless Steel versus Disposable Equipment for Clinical Trial Material Preparation. *Biotechnology Progress*, 21(2), 486–497. doi:10.1021/bp049692b
- FDA. (2005). Follow on Protein Products: Regulatory and Scientific Issues Related to Developing. Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm085854.htm>

- FDA. (2007a). Frequently Asked Questions on the Patent Term Restoration Program. Retrieved from [http://www.fda.gov/cder/about/smallbiz/patent\\_term.htm](http://www.fda.gov/cder/about/smallbiz/patent_term.htm)
- FDA. (2007b). Clinical Trials and Drug Development: Participation in Clinical Trials. Retrieved from <http://www.fda.gov/oashi/clinicaltrials/default.htm>
- Frost & Sullivan. (2011). *The Future of Biopharmaceutical Contract Manufacturing in Europe - Excess Capacity or Capacity Crunch?* Frost & Sullivan Market Research. Retrieved from <http://www.frost.com/prod/servlet/market-insight-top.pag?docid=241714248>
- Fuhr, J., & Blackstone, E. (2010). *Why Biosimilars Will Have a Smaller Competitive Edge than Generics*. The Consumer Institute for International Studies. Retrieved from <http://www.consumerinstitute.org/Biosimilarspowerpointrevised%203-16.pdf>
- GaBI. (2011). Exclusivity for Biological Drugs in the US: What Now. *Generics and Biosimilars Initiative: Building Trust in Cost-Effective Treatments*. Company Website. Retrieved from <http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/Exclusivity-for-biological-drugs-in-the-US-what-now>
- Gal, R. (2008). Eight Thoughts on Biosimilars. Presented at the SCB Biosimilars Conference Call, Bernstein Research.
- GE Healthcare. (2010). Plug&Play: ReadyToProcess. Ready-to-use Technologies for Greater Speed and Agility in Bioprocessing. GE Healthcare Limited. Retrieved from [http://www.gelifesciences.com/gehcls\\_images/GELS/Related%20Content/Files/1314823637792/litdoc28979083\\_20111214164418.pdf](http://www.gelifesciences.com/gehcls_images/GELS/Related%20Content/Files/1314823637792/litdoc28979083_20111214164418.pdf)
- GE Healthcare. (n.d.-a). CM Sepharose FF Properties. Company Website. Retrieved from [http://www4.gelifesciences.com/aptrix/upp01396.nsf/Content/industrial\\_support~Industrial\\_s caleup~ion\\_exchange~q\\_sepharose\\_fast\\_flow](http://www4.gelifesciences.com/aptrix/upp01396.nsf/Content/industrial_support~Industrial_s caleup~ion_exchange~q_sepharose_fast_flow)
- GE Healthcare. (n.d.-b). QSFF Properties. Company Website. Retrieved from [http://www4.gelifesciences.com/aptrix/upp01396.nsf/Content/industrial\\_support~Industrial\\_s caleup~ion\\_exchange~q\\_sepharose\\_fast\\_flow](http://www4.gelifesciences.com/aptrix/upp01396.nsf/Content/industrial_support~Industrial_s caleup~ion_exchange~q_sepharose_fast_flow)
- Gennetech. (2012). Avastin Prescribing Information. Retrieved from <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf>
- Greer, J., Erickson, J., Baldwin, J., & Varney, M. (1994). Application of the Three-Dimensional Structures of Protein Target Molecules in Structure-Base Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(8).
- Hall, J. (2000). The Future Role of CROs. DDW, Drug Discovery World. Retrieved from <http://www.ddw-online.com/data/pdfs/future%20role%20of%20cros.pdf>
- Heracleos, L., & Murray, J. (2001). The Urge to Merge in the Pharmaceutical Industry. *European Management Journal*, 19(4), 430–437.
- Hilton, M., & National Research Council (U.S.). (2008). *Research on Future Skill Demands a Workshop Summary*. Washington, D.C.: National Academies Press,.
- HM Revenue and Customs, 100 P. S. (2012). Corporation Tax rates. Retrieved July 6, 2012, from <http://www.hmrc.gov.uk/rates/corp.htm>

- Hodge, G. (2004). Disposable Bioprocessing: State of the Industry, Economics and a Novel Manufacturing Platform Case Study. North Carolina Biotechnology Centre. Retrieved from [http://www.ncbiotech.org/services\\_and\\_programs/intellectual\\_exchange/bioprocess\\_processes\\_development/past\\_presentations/HodgeXcellerex.pdf](http://www.ncbiotech.org/services_and_programs/intellectual_exchange/bioprocess_processes_development/past_presentations/HodgeXcellerex.pdf)
- Hoss, A. (2009). *Fresh Insights Into the Developing Practicalities of Developing Biosimilar Biologics*. Regulatory Affairs Professionals Society. Retrieved from [http://parexel.com/files/7712/8750/7294/2009\\_10\\_Focus\\_Dowlat\\_Biosimilars\\_4.pdf](http://parexel.com/files/7712/8750/7294/2009_10_Focus_Dowlat_Biosimilars_4.pdf)
- Hunzinker, E. (2010). *Roche: Navigating Through a Volatile Environment*. Ponencia en Londres, Singapore y Tokyo.
- IEA. (2012). *Energy Prices and Taxes, First Quarter 2012*. International Energy Agency.
- IMAP. (2010). *Pharmaceuticals and Biotech Industry Global Report 2011*.
- IMF. (2010). World Economic Outlook Database, April 2010. Retrieved from <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/weoselco.aspx?g=2001&sg=All+countries>
- IMS Health. (2009). *IMS Global Biologics Perspective Report*. IMS Intelligence Applied. Retrieved from <http://www.store.imshealth.com/s.nl/it.A/id.84/.f>
- IMS Health. (2010). *Pharmamerging Shake-up. New imperatives in a Redefined World*. IMS Intelligence Applied. Retrieved from [http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/IMS\\_Pharmamerging\\_White\\_Paper.pdf](http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/IMS_Pharmamerging_White_Paper.pdf)
- IMS Health. (2011). 2009 IMS Market Prognosis Report. Company Website. Retrieved from <http://www.store.imshealth.com/s.nl/sc.1/category.10/.f>
- Kelly Services. (2010). Singapore Salary Handbook 2008/2009. Company Website. Retrieved from [www.kellyservices.com.sg](http://www.kellyservices.com.sg)
- Kochman, M. (2007). Salary Survey: Is Your Paycheck as Robust as Your Proteins? *BioPharm International*, 20(1). Retrieved from <http://www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=395610&sk=&date=&pageID=3>
- Kojima, K. (2000). The "Flying Geese" Model of Asian Economic Development: Origin, Theoretical Extensions, and Regional Policy Implications. *Journal of Asian Economics*, 11(4), 375–401.
- Langer, E. (2007). Advances in Large Scale Biopharmaceutical Manufacturing and Scale-Up Production. BioPlan Associates Inc.
- Levine, H. (2010). A World of Biomanufacturing: Shortages or Global Glut? Presented at the BioProcess International Conference, Vienna, Austria: BioProcess Technology Consultants, Inc.
- Levine, H. L. (2011, May 18). *Challenges in the cGMP Manufacturing of hESCs: Lessons Learned from Monoclonal Antibodies*. Presented at the ISCT 2011 Annual Meeting, Rotterdam, The Netherlands.

- Locatelli, F., & Roger, S. (2006). Comparative Testing and Pharmacovigilance of Biosimilars. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21, v13–6.
- Lonza Biologics Porriño. (2007). Personal Interview Conducted by the Author.
- Mahler, P. S. (2009, February 27). *An Overview of Monoclonal Antibody Technology*. Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology.
- Maloney, D., Liles, T., Czerwinski, D., Waldichuk, C., Rosenberg, J., Grillo-Lopez, A., & Levy, R. (2002, August 15). Phase I Clinical Trial Process. *U.S. Department of Health and Human Services (U.S. National Cancer Institute)*. U.S. Government. Retrieved January 11, 2012, from <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/84/8/2457.short>
- mediconValley. (2011). *Medicon Valley Report 2011*. Retrieved from [http://www.mediconvalley.com/media%281025,1033%29/Brochure\\_-\\_Medicon\\_Valley\\_2011.pdf](http://www.mediconvalley.com/media%281025,1033%29/Brochure_-_Medicon_Valley_2011.pdf)
- Melltedt, H., Niederwieser, D., & Ludwing, H. (2008). The Challenge of Biosimilars. *Annals of Oncology*, 19(3), 411–419.
- Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. (2011). Drug Price Survey. Ministry Statistical Website. Retrieved from <http://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/eiyaku.html>
- Minow, B., Rogge, P., & Thompson, K. (2012, June). Implementing a Fully Disposable Mab Manufacturing Facility. *BioProcess Technical*, 10(6), 48–57.
- Mowery, D. (1999). *Sources of Industrial Leadership: Studies of Seven Industries*. Cambridge University Press.
- NICE. (2011). National Institute for Health and Clinical Excellence. Company Website.
- ODI. (2001). *Policies Foreign Direct Investment in Developing Countries: Emerging Best-Practices and Outstanding Issues*. London: Overseas Development Institute.
- Petrides, D., Koulouris, A., & Siletti, C. (2002). Throughput Analysis and Debottlenecking of Biomanufacturing Facilities. *Chimica oggi*, 20, 10–17.
- Phrma. (2010). *Chart Pack: Biopharmaceuticals in Perspective*. Washington DC.
- PwC. (2008). *The Changing Dynamics of Pharma Outsourcing in Asia: Are you Readjusting Your Sights?* PricewaterhouseCoopers International Limited.
- Ransohoff, T. (2005). The Use of Disposable and Alternative Purification Technologies for Biopharmaceuticals. Presented at the IIR Biopharmaceutical Production Conference.
- Ransohoff, T. (2006). *Evaluating Strategic Options for Biomanufacturing*. Presented at the IBC Biopharmaceutical Manufacturing and Development Summit, Orlando.
- Reuters, T. (2011). Forecasting and Future Trends in Follow-on Biologics.
- Rey, M. (2009). Entrevista con María Vázquez Rey, Responsable del Departamento de Purificación-MSAT (Manufacturing Science and Technology).

- Reynolds, E. (2009). *Capturing Downstream Biotech Activities: The Location Dynamics of Biomanufacturing and Implications for the Industry in Massachusetts*. Retrieved from <http://www.masslsc.com/Reynolds%20LSC%20Background%20Final.pdf>
- Reynolds, E. (2010). *Institutions, Public Policy and the Product Life Cycle The Globalization of Biomanufacturing and Implications for Massachusetts*. Cambridge, Mass: Industrial Performance Center, Massachusetts Institute of Technology.
- Reynolds, E. (2011). *Production in an Innovation Economy: The Globalization of Biomanufacturing and Implications for the Geography of Innovation*. Pittsburgh.
- Reynolds, E. (2012). *Technology, Policy and Product Life Cycle: The Evolving Geography of Biomanufacturing*. La Jolla, CA: Connect Innovation Institute.
- Roger, S. D., & Ashraf, M. (2007). Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 405–410.
- Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H., & Warrington, B. (2012). Diagnosing the Decline in Pharmaceutical R&D Efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(3), 191–200. doi:10.1038/nrd3681
- Schellekens, H. (2005). Follow-on Biologics: Challenges of the “Next Generation”. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 20, iv31–36.
- Seymour, P. (2010). *The Challenges of Demonstrating Comparability of Biosimilar Products*. Inc Bio Process Theatre: Bio Process Technology Consultants.
- Sinclair, A. (2010). How Geography Affects the Costs of Biomanufacturing. *BioProcess International*, 16–19.
- Sinclair, A., & Monge, M. (2002). Quantitative Economic Evaluation of Single Use Disposables in Bioprocessing. *Pharmaceutical Engineering*, 22(3), 20.
- Sinclair, A., & Monge, M. (2005). Biomanufacturing for the 21st Century Designing a Concept Facility Based on Single-Use Systems. *BioProcess International*, 2(9), 26–31.
- Singapore Biotech Guide. (2011). Singapore Biotech Guide: Overview of Singapore's Pharmaceutical and Biotechnology Industry. Retrieved from [http://www.pharmacy.nus.edu.sg/programmes/BScPharm/Pharma\\_Biologic%20Industry%20in%20Spore.pdf](http://www.pharmacy.nus.edu.sg/programmes/BScPharm/Pharma_Biologic%20Industry%20in%20Spore.pdf)
- Singapore Economic Development Board. (2012). Pharmaceuticals Facts and Figures. Retrieved May 4, 2012, from [http://www.edb.gov.sg/edb/sg/en\\_uk/index/industry\\_sectors/pharmaceuticals\\_\\_\\_/facts\\_and\\_figures.html](http://www.edb.gov.sg/edb/sg/en_uk/index/industry_sectors/pharmaceuticals___/facts_and_figures.html)
- Tan, J., Foo, D., Kumaresan, S., & Aziz, R. (2006). Debottlenecking of a Batch Pharmaceutical Cream Production. *Pharmaceutical Engineering*, 26(4), 72–82.
- The Economist. (2010a). The Attack of the Biosimilars. *The Economist (printed version)*, (21 October 2010).

## Bibliografía

- The Economist. (2010b). Regulation and the Obama Administration: Red-tape Rising. *The Economist*, (January 2010). Retrieved from [http://www.economist.com/node/17961890?story\\_id=17961890](http://www.economist.com/node/17961890?story_id=17961890)
- The Henry J. Kaiser Family Foundation. (2011). Health Reform: Implementation Deadlines. Retrieved from <http://healthreform.kff.org/timeline.aspx>
- UN. (2011). World Populations Prospects: The 2008 Revision Population Database. *UN Department of Economic and Social Affairs*.
- UNCTAD. (1998). *Promocion y Mantenimiento de las Agrupaciones y Redes para el Fomento de las PYMES* ( No. GE. 98-51001). Geneva, Switzerland: UNCTAD.
- UNCTAD. (2001). *World Investment Report 2001: Promoting Linkages*. New York , Geneva: UN.
- UNCTAD. (2004). *The Biotechnology Promise : Capacity Building for Participation of Developing Countries in the Bioeconomy*. New York, Geneva: UNCTAD.
- US Department of Health and Human Services. (2011). *Health, United States, 2010: With Special Focus on Death and Dying* ( No. 76-641496). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention.
- Vogel, E. (2011). *Deng Xioping and the Transformation of China*. Harvard University Press.
- Wharton, U. of. (2002, March 13). The Benefits are Mutual in New Wave of Biotech/Pharma Alliances. *Knowledge@Wharton*. Retrieved from <http://knowledge.wharton.upenn.edu/article.cfm?articleid=528>
- Wiecek, A., & Mikhail, A. (2006). European Regulatory Guidelines for Biosimilars. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(Supplement 5), v17–v20.
- Wittner, P., James, B., & Pickering, L. (2009). *Mega-Mergers: Executing Change in the Pharma Industry*.
- World Economic Forum (WeF). (2011). *The Global Competitiveness Report 2011-2012*. Geneva, Switzerland: World Economic Forum. Retrieved from [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_GCR\\_Report\\_2011-12.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_GCR_Report_2011-12.pdf)
- XCellerex. (2007). FlexFactory Facility Requirements. Company Website. Retrieved from <http://www.xcellerex.com/flexfactory-facility-requirements.htm>
- Young, S. (2007). *Helping SMEs to Go Global: Evidence from Around the World*. Presented at the Developed for the Centre of Internationalization and Enterprise Research, University of Glasgow. Retrieved from [www.pisdac.com/ver2/index.php?m=gallery&e=enlarge&id=120](http://www.pisdac.com/ver2/index.php?m=gallery&e=enlarge&id=120)
- Zhou, E. (2007). China Today: Biopharmaceutical Industry Trends in China - A Five-year Perspective. *BioPharm International*. Retrieved from [http://www.bioplanassociates.com/publications/articles/BioPharm\\_ChinaTrends\\_Mar07.pdf](http://www.bioplanassociates.com/publications/articles/BioPharm_ChinaTrends_Mar07.pdf)
- Zhu, M. M., Chen, J., Carmona, E., & O'Brien, C. (2008). From 1g/L to 3 g/L: Rapid Process Development for Phase II Clinical Production of XmAb 2513. Retrieved from <http://www.safcglobel.com/etc/medialib/docs/Sigma/Posters/xencor-poster-cce-2008.Par.0001.File.tmp/xencor-poster-cce-2008.pdf>